

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991330 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.01.09

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

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ К TIM-3

(31) 62/444,354; 62/582,272

(32) 2017.01.09; 2017.11.06

(33) US

(86) PCT/US2018/013021

(87) WO 2018/129553 2018.07.12

(71) Заявитель:
ТЕСАРО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бобилев Дмитрий, Фергюсон Эндрю
Р., Макичерн Кристен Энн, Ван Цзин
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотре-
ны способы введения определенных связываю-
щих TIM-3 средств пациентам, имеющим рак.
Также подробно представлены схемы введения доз
для композиций, содержащих связывающее TIM-3
средство.

A1

201991330

201991330

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ К TIM-3**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/444354, поданной 9 января 2017 г., и предварительной заявке на патент США № 62/582272, поданной 6 ноября 2017 г., каждая из которых включена с помощью ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящее описание ссылается на перечень последовательностей, представленный в электронной форме в виде файла ASCII.txt под названием «TSR-002 SEQ LIST_ST25», который был создан 8 января 2018 г. и имеет размер 39647 бит.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Рак представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, при этом ожидается, что приблизительно 600920 человек умрут от рака в Соединенных Штатах Америки только в 2017 г. согласно American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2017 (<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>). Следовательно, сохраняется потребность в эффективных средствах терапии для лечения пациентов, имеющих рак.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение охватывает признание того, что некоторые схемы введения дозы в случае средств, которые способны подавлять передачу сигнала Т-клеточного иммуноглобулина и домена муцина 3 (TIM-3) (например, средств на основе антитела к TIM-3), применимы для лечения нарушений, таких как рак.

[0005] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения нарушений, таких как рак, которые включают введение композиций, обеспечивающих доставку конкретных ингибиторов TIM-3 (например, средств на основе антител к TIM-3) согласно схемам введения дозы, что может достигать клинической пользы у по меньшей мере некоторых пациентов.

[0006] В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является связывающее TIM-3 средство. В вариантах осуществления связывающим TIM-3 средством является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления связывающим TIM-3 средством является средство на основе антитела (т. е. средство на основе антитела к TIM-3).

[0007] В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменную область тяжелой цепи с одной или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 21, 22 и 23, и/или переменную область легкой цепи с одной или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 24, 25 и 26. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменную область тяжелой цепи с двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 21, 22 и 23, и/или переменную область легкой цепи с двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 24, 25 и 26. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменную область тяжелой цепи с тремя последовательностями CDR из SEQ ID NO: 21, 22 и 23, и/или переменную область легкой цепи с тремя последовательностями CDR из SEQ ID NO: 24, 25 и 26. В

вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменную область тяжелой цепи с тремя последовательностями CDR из SEQ ID NO: 21, 22 и 23, и переменную область легкой цепи с тремя последовательностями CDR из SEQ ID NO: 24, 25 и 26.

[0008] В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого характеризуется по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:7. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого характеризуется по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и/или переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8.

[0009] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит полипептид легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и/или легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения нарушения у субъекта, который способен к ответу на подавление белка Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM-3), включающие введение терапевтически эффективной дозы средства, которое способно подавлять передачу сигнала TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100-1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг; постоянная доза приблизительно 200 мг; постоянная доза приблизительно 300 мг; постоянная доза приблизительно 400 мг; постоянная доза приблизительно 500 мг; постоянная доза приблизительно 600 мг;

постоянная доза приблизительно 700 мг; постоянная доза приблизительно 800 мг; постоянная доза приблизительно 900 мг; постоянная доза приблизительно 1000 мг; постоянная доза приблизительно 1100 мг; постоянная доза приблизительно 1200 мг; постоянная доза приблизительно 1300 мг; постоянная доза приблизительно 1400 мг или постоянная доза приблизительно 1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 300 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 1200 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0011] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у субъекта, который способен к ответу на подавление белка Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM-3), включающие введение терапевтически эффективной дозы средства, которое способно подавлять передачу сигнала TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100-1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг; постоянная доза приблизительно 200 мг; постоянная доза приблизительно 300 мг; постоянная доза приблизительно 400 мг; постоянная доза приблизительно 500 мг; постоянная доза приблизительно 600 мг; постоянная доза приблизительно 700 мг; постоянная доза приблизительно 800 мг; постоянная доза приблизительно 900 мг; постоянная доза приблизительно 1000 мг; постоянная доза приблизительно 1100 мг; постоянная доза приблизительно 1200 мг; постоянная доза приблизительно 1300 мг; постоянная доза приблизительно 1400 мг или постоянная доза приблизительно 1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 300 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 900 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 1200 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0012] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы уменьшения опухолей или подавления роста опухолевых клеток у субъекта, который способен к ответу на подавление белка Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM-3), включающие введение терапевтически эффективной дозы средства, которое способно подавлять передачу сигнала TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг ингибитора TIM-

1200 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0014] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у субъекта, который способен к ответу на подавление белка Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM-3), включающие введение терапевтически эффективной дозы средства, которое способно подавлять передачу сигнала TIM-3. В вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой гуморальный или опосредованный клетками иммунный ответ. В вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой CD4 или CD8 Т-клеточный ответ. В вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой В-клеточный ответ. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100-1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг; постоянная доза приблизительно 200 мг; постоянная доза приблизительно 300 мг; постоянная доза приблизительно 400 мг; постоянная доза приблизительно 500 мг; постоянная доза приблизительно 600 мг; постоянная доза приблизительно 700 мг; постоянная доза приблизительно 800 мг; постоянная доза приблизительно 900 мг; постоянная доза приблизительно 1000 мг; постоянная доза приблизительно 1100 мг; постоянная доза приблизительно 1200 мг; постоянная доза приблизительно 1300 мг; постоянная доза приблизительно 1400 мг или постоянная доза приблизительно 1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 300 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 900 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 1200 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0015] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в лечении, средства, направленного против Т-клеточного иммуноглобулина и домена муцина 3 (TIM-3) в терапевтически эффективной дозе. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100 - 1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг; постоянная доза приблизительно 200 мг; постоянная доза приблизительно 300 мг; постоянная доза приблизительно 400 мг; постоянная доза приблизительно 500 мг; постоянная доза приблизительно 600 мг; постоянная доза приблизительно 700 мг; постоянная доза приблизительно 800 мг; постоянная доза приблизительно 900 мг; постоянная доза приблизительно 1000 мг; постоянная доза приблизительно 1100 мг; постоянная доза приблизительно 1200 мг; постоянная доза приблизительно 1300 мг; постоянная доза приблизительно 1400 мг или постоянная доза приблизительно

1500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 300 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 900 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 1200 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0016] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к Т-клеточному иммуноглобулину и домену муцина 3 (TIM-3) в терапевтически эффективной дозе с некоторым интервалом введения в течение периода, достаточного для получения клинической пользы. В вариантах осуществления антитело к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 21, 22 или 23; и/или легкую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 24, 25 или 26. В вариантах осуществления антитело к TIM-3 содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, содержащий SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В вариантах осуществления антитело к TIM-3 содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий SEQ ID NO: 3, и полипептид легкой цепи, содержащий SEQ ID NO: 4. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100 - 1500 мг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг; постоянная доза приблизительно 200 мг; постоянная доза приблизительно 300 мг; постоянная доза приблизительно 400 мг; постоянная доза приблизительно 500 мг; постоянная доза приблизительно 600 мг; постоянная доза приблизительно 700 мг; постоянная доза приблизительно 800 мг; постоянная доза приблизительно 900 мг; постоянная доза приблизительно 1000 мг; постоянная доза приблизительно 1100 мг; постоянная доза приблизительно 1200 мг; постоянная доза приблизительно 1300 мг; постоянная доза приблизительно 1400 мг или постоянная доза приблизительно 1500 мг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 100 мг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 300 мг антитела к TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 500 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 900 мг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является постоянная доза приблизительно 1200 мг антитела к TIM-3.

[0017] В любом из способов, описанных в настоящем документе, терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг ингибитора TIM-3. В любом из способов, описанных в настоящем документе, терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг ингибитора TIM-3. В любом из способов, описанных в настоящем документе, терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 5 мг/кг ингибитора TIM-3. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[illegible]

[0019] В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят в интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в неделю (Q1W), один раз в 2 недели (Q2W), один раз в 3 недели (Q3W), один раз в 4 недели (Q4W), один раз в 5 недель (Q5W) или один раз в 6 недель (Q6W). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят на протяжении периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 недель или больше. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят при интервале введения (или при цикле лечения) один раз в неделю (Q1W). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 2 недели (Q2W). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 4 недели (Q4W). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 5 недель (Q5W). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 6 недель (Q6W).

[0020] В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 (например, терапевтически эффективную дозу приблизительно 100 мг, 300 мг, 500 мг или 900 мг) вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 3 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу приблизительно 100 мг вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 3 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу приблизительно 300 мг вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 3 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу приблизительно 500 мг вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 3 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу приблизительно 900 мг вводят с интервалом введения (или при цикле лечения) один раз в 3 недели.

[0021] В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят в первый день цикла лечения или в течение 1, 2 или 3 дней первого дня цикла лечения. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0022] В вариантах осуществления ингибитор TIM-3, описанный в настоящем документе, вводят согласно схемам введения дозы, продемонстрированным с достижением клинической пользы у некоторых пациентов (например, согласно схеме, определенной врачом, включающей в себя модификации введения дозы). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3, описанный в настоящем документе, вводят до тех пор, пока лечение не будет прекращено по причине, например, прогрессирования заболевания, или неблагоприятной реакции, или по определению врачом. В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания («SD»), частичный ответ («PR») и/или полный ответ («CR»). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания («SD»). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой частичный ответ («PR»). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ («CR»). В вариантах осуществления PR или CR определены согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят в течение более длительного периода для поддержания клинической пользы. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0023] В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 100 мг, приблизительно 300 мг или приблизительно 1200 мг. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 100 мг (например, один раз в три недели (Q3W) и/или на протяжении 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 300 мг (например, один раз в три недели (Q3W) и/или на протяжении 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 1200 мг (например, один раз в три недели (Q3W) и/или на протяжении 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов). В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе.

[0024] В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводили или будут вводить дополнительное терапевтическое средство, в результате чего субъект получает ингибитор TIM-3 (например, любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе) и дополнительное терапевтическое средство (например, одно, два, три, четыре или более дополнительных средств терапии).

[0025] В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводили или будут вводить ингибитор иммунной контрольной точки, за счет чего субъект получает ингибитор TIM-3 (например, любое средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе) и ингибитор иммунной контрольной точки. Таким образом, субъекту можно вводить ингибитор TIM-3 в комбинации с по меньшей мере одним ингибитором иммунной контрольной точки.

[0026] В вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой средство, способное подавлять любое из следующих: PD-1 (например, подавление с помощью средств терапии, направленных против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (например, LAG-3), CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GALS, аденозин, TGFR (например, TGFR бета), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO или CSF-1R. В вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитором контрольной точки является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0027] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является средство, которое подавляет передачу сигнала белка запрограммированной смерти 1 (PD-1), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген 3 активации лимфоцитов (LAG-3), Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) или рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R).

[0028] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор PD-1. В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-1 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, TSR-042, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемипламб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, AMP-514/MEDI-0680, AGEN-2034, CS1001, TSR-042, Sym-021, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), AK 104 или GLS-010 или их производные. В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-L1 или PD-L2 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-L1 или PD-L2 средство, такое как дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301 или миламолекула к PD-L1 или их производные. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 500 мг или 1000 мг. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 500 мг или 1000 мг. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 500 мг. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят субъекту один раз в 3 недели. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят на протяжении 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят на протяжении 4 циклов. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 1000 мг. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят субъекту один раз в 6 недели. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят в первой дозе приблизительно 500 мг

один раз в 3 недели на протяжении 4 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель (например, до тех пор, пока лечение не будет прекращено).

[0029] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CTLA-4 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой связывающее CTLA-4 средство. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб (Yervoy), AGEN1884 или тремелиумаб.

[0030] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор LAG-3 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой связывающее LAG-3 средство. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является IMP321, BMS-986016, GSK2831781, Novartis LAG525 или ингибитор LAG-3, описанный в WO 2016/126858, WO 2017/019894 или WO 2015/138920, каждая из которых включена в настоящий документ с помощью ссылки во всей своей полноте.

[0031] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор TIGIT (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой связывающее TIGIT средство. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является MTIG7192A, BMS-986207 или OMP-31M32.

[0032] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор IDO. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой связывающее IDO средство. В вариантах осуществления ингибитором IDO является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0033] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CSF1R. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитором CSF1R является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

CSF1R представляет собой связывающее CSF1R средство. В вариантах осуществления ингибитором CSF1R является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0034] В вариантах осуществления способ включает введение ингибитора TIM-3 (например, любого средства на основе антитела к TIM-3, описанного в настоящем документе) с по меньшей мере двумя ингибиторами иммунной контрольной точки. В вариантах осуществления способ включает введение третьего ингибитора контрольной точки. В вариантах осуществления способ включает введение ингибитора TIM-3 с ингибитором PD-1 и ингибитором LAG-3, в результате чего субъект получает все три из указанных. В вариантах осуществления способ включает введение ингибитора TIM-3 с ингибитором PD-1, ингибитором LAG-3 и ингибитором CTLA-4, в результате чего субъект получает все четыре из указанных.

[0035] В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводили или будут вводить средство, которое подавляет поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP), в результате чего субъект получает лечение с помощью ингибитора TIM-3 и ингибитора PARP.

[0036] В вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба, IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба, NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба, ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба, SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба, велипариба, WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных. В вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапириб, олапириб, рукапириб, талазопириб или велипириб. В вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапириб (например, свободное основание нирапариба, нирапариба тозилат или нирапариба тозилата моногидрат или любую их комбинацию).

[0037] В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят или будут вводить один или более ингибиторов иммунной контрольной точки (например, ингибитор PD-1 и/или ингибитор LAG-3), в результате чего субъект получает лечение с помощью ингибитора TIM-3, ингибитора PARP (например, нирапариба) и одного или более ингибиторов иммунной контрольной точки. В вариантах осуществления субъекту вводят ингибитор TIM-3, ингибитор PD-1 (например, TSR-042) и ингибитор PARP (например, нирапириб). В вариантах осуществления субъекту вводят ингибитор TIM-3, ингибитор PD-1 (например, TSR-042), ингибитор LAG-3 и ингибитор PARP (например, нирапириб).

[0038] В вариантах осуществления у пациента имеется нарушение, которое представляет собой дисфункциональное нарушение Т-клеток.

[0039] В вариантах осуществления у пациента имеется нарушение, которое представляет собой рак.

[0040] В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB).

[0041] В вариантах осуществления рак является микросателлитно-стабильным (MSS).

[0042] В вариантах осуществления рак характеризуется микросателлитной нестабильностью.

[0043] В вариантах осуществления рак имеет статус высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H).

[0044] В вариантах осуществления рак имеет статус низкой микросателлитной нестабильности (MSI-L).

[0045] В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-H.

[0046] В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-L или MSS. В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-L. В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSS.

[0047] В вариантах осуществления рак имеет дефектную систему репарации ошибочного спаривания ДНК.

[0048] В вариантах осуществления рак характеризуется дефектом в гене репарации ошибочного спаривания ДНК.

[0049] В вариантах осуществления рак представляет собой гипермутированный рак.

[0050] В вариантах осуществления рак характеризуется дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0051] В вариантах осуществления рак предусматривает мутацию в полимеразе-дельта (POLD).

[0052] В вариантах осуществления рак предусматривает мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE).

[0053] В вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак фаллопиевой трубы, рак яичка, первичный рак брюшины, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, плоскоклеточную карциному ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), саркому мягких тканей (например, лейомиосаркому), меланому, почечноклеточную карциному, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнных желез, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому, глиобластому, гематологический рак, множественную миелому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина (HL)/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, хронический миелогенный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинскую лимфому, нейробластому, опухоль CNS, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), саркому Юинга, эмбриональную рабдомиосаркому, остеосаркому или опухоль Вильмса. В вариантах осуществления рак является MSS или MSI-L, характеризуется микросателлитной нестабильностью, является MSI-H, имеет высокую TMB, имеет высокую TMB и является MSS или MSI-L, имеет высокую TMB и является MSI-H, имеет дефектную систему репарации

ошибочного спаривания ДНК, имеет дефект в гене репарации ошибочного спаривания ДНК, представляет собой гипермутированный рак, представляет собой рак HRD, предусматривает мутацию в полимеразе-дельта (POLD) или предусматривает мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE).

[0054] В вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия (например, рак эндометрия MSI-H или MSS/MSI-L). В вариантах осуществления рак представляет собой рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD (например, неэндометриальный рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD). В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (трижды негативный рак молочной железы (TNBC)). В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого). В вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному ануса, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища или плоскоклеточную карциному вульвы.

[0055] В вариантах осуществления рак характеризуется дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»). В вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Ходжкина. В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому. В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль CNS. В вариантах осуществления рак представляет собой диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG). В вариантах осуществления рак представляет собой саркому Юинга. В вариантах осуществления рак представляет собой эмбриональную рабдомиосаркому. В вариантах осуществления рак представляет собой остеосаркому. В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль Вильмса. В вариантах осуществления рак представляет собой саркому мягких тканей (например, лейомиосаркому).

[0056] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), печеночноклеточный рак, рак почки, меланома, рак шейки матки, колоректальный рак, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области, рак головы и шеи, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника или рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак с микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность считается высокой, при этом нестабильность значительно выше, чем нестабильность, наблюдаемая в контрольной клетке (например, статус MSI-H). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии, такая как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), печеночноклеточный рак, рак почки, меланома, рак шейки матки, колоректальный рак, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области, рак головы и шеи, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника или рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии с микросателлитной нестабильностью.

[0057] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак, такой как диффузная В-

крупноклеточная лимфома («DLBCL»), лимфома Ходжкина («HL»), неходжкинская лимфома («NHL»), фолликулярная лимфома («FL»), острый миелоидный лейкоз («AML»), острый лимфобластный лейкоз («ALL») или множественная миелома («MM»). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак с микросателлитной нестабильностью.

[0058] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак, характеризующийся экспрессией PD-1 и/или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется высокой экспрессией PD-1 и/или PD-L1 (например, высокой экспрессией PD-1 и/или высокой экспрессией PD-L1). В определенном варианте осуществления рак, характеризующийся экспрессией PD-1 и/или PD-L1, представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланому, карциному из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, аденокортикальную карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карциному уротелиальных клеток или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых вариантах осуществления рак, характеризующийся экспрессией PD-1 и/или PD-L1, представляет собой анальный рак, рак фаллопиевой трубы, рак яичника или рак легкого.

[0059] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимомы, аденокортикальная карцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карцинома уротелиальных клеток или плоскоклеточная карцинома.

[0060] В вариантах осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак MSI-H. В вариантах осуществления рак представляет собой рак MSS. В вариантах осуществления рак представляет собой POLE-мутантный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой POLD-мутантный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак с высокой TMB. В вариантах осуществления рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0061] В вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль находится на поздней стадии. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой солидную опухоль MSI-H. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой солидную опухоль MSS. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой POLE-мутантную солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой POLD-мутантную солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой солидную опухоль с высокой TMB. В вариантах осуществления солидная опухоль ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0062] В вариантах осуществления рак представляет собой неэндометриальный рак (например, неэндометриальную солидную опухоль). В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак MSI-H. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак MSS. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой POLE-мутантный рак. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой солидную опухоль (например, солидную опухоль MSS, солидную опухоль MSI-H, POLD-мутантную солидную опухоль или POLE-мутантную солидную опухоль). В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак с высокой TMB. В вариантах осуществления неэндометриальный рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0063] В вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия (например, солидную опухоль). В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой рак эндометрия MSI-H. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой рак эндометрия MSS. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой POLE-мутантный рак эндометрия. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой POLD-мутантный рак эндометрия. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой рак с высокой TMB эндометрия. В вариантах осуществления рак эндометрия ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0064] В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, солидную опухоль). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого на поздней стадии. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой метастатический рак легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого с транслокацией ALK (например, рак легкого с известной транслокацией ALK). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой EGFR-мутантный рак легкого (например, рак легкого с известной мутацией EGFR). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого MSI-H. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого MSS. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой POLE-мутантный рак легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой POLD-мутантный рак легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого с высокой TMB. В вариантах осуществления рак легкого ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0065] В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный (CRC) рак (например, солидную опухоль). В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак на поздней стадии. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак MSI-H. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой

колоректальный рак MSS. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLE-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLD-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак с высокой TMB. В вариантах осуществления колоректальный рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0066] В вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В вариантах осуществления меланомы представляет собой меланому на поздней стадии. В вариантах осуществления меланомы представляет собой метастатическую меланому. В вариантах осуществления меланомы представляет собой меланому MSI-H. В вариантах осуществления меланомы представляет собой меланому MSS. В вариантах осуществления меланомы представляет собой POLE-мутантную меланому. В вариантах осуществления меланомы представляет собой POLD-мутантную меланому. В вариантах осуществления меланомы представляет собой меланому с высокой TMB. В вариантах осуществления меланомы ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0067] В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы). В вариантах осуществления плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы) представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы) представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы) является MSI-H. В вариантах осуществления плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы) является MSS. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой POLE-мутантный рак. В вариантах осуществления плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы) ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0068] В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника на поздней стадии. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой метастатический рак яичника. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника MSI-H. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника MSS. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой POLE-мутантный рак яичника. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой POLD-мутантный рак яичника. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника с высокой TMB. В вариантах осуществления рак яичника ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»). В вариантах осуществления рак яичника представляет собой серозноклеточный рак яичника. В вариантах осуществления рак яичника представляет собой светлоклеточный рак яичника.

[0069] В вариантах осуществления рак представляет собой рак фаллопиевой трубы. В вариантах осуществления рак фаллопиевой трубы представляет собой рак фаллопиевой трубы на поздней

[0081] В вариантах осуществления рак представляет собой саркому мягких тканей. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой саркому мягких тканей на поздней стадии. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой метастатическую саркому мягких тканей. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой саркому мягких тканей MSI-H. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой саркому мягких тканей MSS. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой POLE-мутантную саркому мягких тканей. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой POLD-мутантную саркому мягких тканей. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой саркому мягких тканей с высокой TMB. В вариантах осуществления саркома мягких тканей ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»). В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой лейомиосаркому.

[0082] В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса на поздней стадии. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой метастатическую опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса MSI-H. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса MSS. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой POLE-мутантную опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой POLD-мутантную опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса с высокой TMB. В вариантах осуществления опухоль Вильмса ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

[0083] В вариантах осуществления субъекта ранее лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии).

[0084] В вариантах осуществления субъекта ранее лечили с помощью одного другого метода лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъекта ранее лечили с помощью двух или более других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъекта ранее лечили с помощью цитотоксической терапии. В вариантах осуществления субъекта ранее лечили с помощью химиотерапии. В вариантах осуществления субъекта ранее лечили с помощью двух других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъекта ранее лечили с помощью трех других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии).

[0085] В вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает введение одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии, противоангиогенного средства или противовоспалительного средства. В вариантах осуществления способ дополнительно включает применение химиотерапии.

[0086] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее лечили с помощью химиотерапии (например, химиотерапии на основе платины). Например, пациент, который получал две линии лечения рака, может быть идентифицирован как 2L пациент, имеющий рак (например, 2L пациент, имеющий NSCLC). В вариантах осуществления пациент получал две линии или более линий лечения рака (например, 2L+ пациент, имеющий рак, такой как 2L+ пациент, имеющий рак эндометрия). В вариантах осуществления пациента ранее лечили с помощью средства терапии, направленного против PD-1. В вариантах осуществления пациент ранее получал по меньшей мере одну линию лечения рака (например, пациент ранее получал по меньшей мере одну линию или по меньшей мере две линии лечения рака). В вариантах осуществления пациент ранее получал по меньшей мере одну линию лечения метастатического рака (например, пациент ранее получал одну или две линии лечения метастатического рака).

[0087] В вариантах осуществления субъект является неподдающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

[0088] В вариантах осуществления субъект является трудно поддающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

[0089] В вариантах осуществления способ, описанный в настоящем документе, повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

[0090] В вариантах осуществления субъект содержит истощенную иммунную клетку (например, истощенную иммунную клетку, которая представляет собой истощенную Т-клетку).

[0091] В вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, субъектом является животное (например, млекопитающее). В вариантах осуществления субъектом является человек. В вариантах осуществления субъектом является отличное от человека млекопитающее (например, мыши, крысы, кролики или отличные от человека приматы). Следовательно, способы, описанные в настоящем документе, могут быть применимы как при лечении человека, так и в ветеринарной медицине.

[0092] В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 вводят внутривенно (например, с помощью внутривенной инфузии).

[0093] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3.

[0094] В некоторых вариантах осуществления пациента ранее не лечили с помощью метода лечения рака.

[0095] В некоторых вариантах осуществления пациента ранее лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления пациента ранее лечили с помощью одного или более из радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациента ранее лечили с помощью химиотерапии (например, химиотерапии на основе платины).

[0096] В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку ингибитора TIM-3 (например, средство на основе антитела к TIM-3), вводят в дозе 1, 3 или 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели.

[0097] В некоторых вариантах осуществления композиция, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3 в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 1500 мг (например, от приблизительно 100 мг до 1500 мг). В некоторых вариантах осуществления композиция, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3 при фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1200 мг. В вариантах осуществления фиксированная доза составляет приблизительно 100 мг. В вариантах осуществления фиксированная доза составляет приблизительно 300 мг. В вариантах осуществления фиксированная доза составляет приблизительно 500 мг. В вариантах осуществления фиксированная доза составляет приблизительно 900 мг. В вариантах осуществления фиксированная доза составляет приблизительно 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые две недели (Q2W). В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые три недели (Q3W). В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят с интервалом введения один раз в неделю (Q1W), один раз в 2 недели (Q2W), один раз в 3 недели (S3W), один раз в 4 недели (Q4W), один раз в 5 недель (Q5W) или один раз в 6 недель (Q6W). В вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят на протяжении периода, составляющего по меньшей мере 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 недель. В вариантах осуществления дозу вводят в виде монотерапии (например, терапевтически эффективное количество 1200 мг антитела к TIM-3, вводимое Q2W или Q3W), или дозу вводят в комбинации с одним или более других средств терапии. Например, 100 мг, 300 мг, 500 мг или 900 мг (например, 100 мг или 300 мг) антитела к TIM-3 можно вводить в комбинации с антителом к PD-1 согласно схемам, описанным в настоящем документе (например, 500 мг антитела к PD-1, вводимого Q3W на протяжении четырех циклов лечения с последующим введением 1000 мг антитела к PD-1 Q6W до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания)).

[0098] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с помощью внутривенной инфузии.

[0099] В некоторых вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ («CR»), частичный ответ («PR») или стабилизацию заболевания («SD»). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере SD. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления клиническая

польза соответствует CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают SD. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают SD.

[00100] В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST (версия 1.1). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно связанным с иммунной системой руководством RECIST (irRECIST). В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен либо с помощью irRECIST, либо с помощью RECIST версии 1.1. В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен как с помощью irRECIST, так и с помощью RECIST версии 1.1. При использовании в настоящем документе термин «руководства RECIST» могут относиться к RECIST 1.0, RECIST 1.1 или irRECIST взаимозаменяемо.

[00101] В некоторых вариантах осуществления пациент получает или будет получать дополнительное средство терапии в комбинации со средством на основе антитела к TIM-3. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой радиотерапию, химиотерапию или иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии предусматривает лечение с помощью композиции, которая обеспечивает доставку ингибитора PD-1 (например, связывающего PD-1 средства) и/или связывающего LAG-3 средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительный ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, TSR-042, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемиплимаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104, GLS-010, PD-1VR или PD-1FL или любое из антител к PD-1, раскрытых в WO2014/179664. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой ингибитор PARP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб и велипариб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапариб.

[00102] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение одной или более композиций, которые обеспечивают доставку средства на основе антитела к TIM-3, в комбинации со связывающим PD-1 средством. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов получает комбинированное средство терапии, которое предусматривает введение средства на основе антитела к TIM-3 и связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1).

[00103] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

[00104] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 17, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 18 («PD-1VR»). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 13, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 14 («PD1-FL»).

[00105] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 (например, антитело к TIM-3) вводят в дозе приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 100 мг до 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 300 мг до 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг или от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе приблизительно 100, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг или 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе приблизительно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят при фиксированной дозе приблизительно 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые две недели (Q2W). В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые три недели (Q3W). В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые четыре недели (Q4W).

[00106] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой дозу антитела к TIM-3, составляющую от приблизительно 100 мг до приблизительно 1500 мг, такую как доза, которая составляет приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг или 1500 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100 мг (например, вводимая Q2W или Q3W). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 300 мг (например, вводимая Q2W или Q3W). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 500 мг (например, вводимая Q2W или Q3W). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 900 мг (например, вводимая Q2W или Q3W). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1200 мг (например, вводимая Q2W или Q3W). В вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят с интервалом введения один раз в неделю (Q1W), один раз в 2 недели (Q2W), один раз в 3 недели (S3W), один раз в 4 недели (Q4W), один раз в 5 недель (Q5W) или один раз в 6 недель (Q6W). В вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят на протяжении периода, составляющего по меньшей мере 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 недель.

[00107] В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 2 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 100 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 3 недели.

[00108] В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 300 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 2 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 300 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 3 недели.

[00109] В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 500 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 2 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 500 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 3 недели.

[00110] В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 900 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 2 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 900 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 3 недели.

[00111] В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1200 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 2 недели. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1200 мг, и средство вводят с интервалом введения один раз в 3 недели.

[00112] В вариантах осуществления дозу вводят в виде монотерапии (например, терапевтически эффективное количество 1200 мг антитела к TIM-3, вводимое Q2W или Q3W), или дозу вводят в комбинации с одним или более других средств терапии. Например, 100 мг или 300 мг антитела к TIM-3 можно вводить в комбинации с антителом к PD-1 согласно схемам, описанным в настоящем документе

(например, 500 мг антитела к PD-1, вводимого Q3W на протяжении четырех циклов лечения с последующим введением 1000 мг антитела к PD-1 Q6W до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания)).

[00113] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят в дозе 0,1, 1, 3, 10 или 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) в дозе 500 мг. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 500 мг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 500 мг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 500 мг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 500 мг каждые три недели на протяжении по меньшей мере одного цикла лечения (например, на протяжении по меньшей мере одного, двух, трех или четырех циклов лечения) с последующим введением. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1000 мг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1000 мг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1000 мг каждые пять недель. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1000 мг каждые шесть недель. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 500 мг каждые три недели на протяжении четырех циклов лечения с последующим введением дозы 1000 мг каждые шесть недель до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания). В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят Q2W или Q3W в дозе, которая составляет приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 или 1200 мг, или в дозе, которая составляет приблизительно 1-10 мг/кг (например, в дозе, которая составляет приблизительно 1, приблизительно 3 или приблизительно 10 мг/кг). В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят Q2W или Q3W в дозе, которая составляет приблизительно 100 мг. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят Q2W или Q3W в дозе, которая составляет приблизительно 300 мг.

[00114] В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, любое антитело к PD-1, описанное в настоящем документе) вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 3, 4 или 5 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше (например, второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза средства (например, антитела к TIM-3) представляет собой постоянную дозу

[00118] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает композиции, содержащие средство на основе антитела к TIM-3, для применения в лечении рака в популяции выбранных пациентов, имеющих рак. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 21, 22 или 23. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит легкую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 24, 25 или 26. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 21, 22 или 23; и легкую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 24, 25 или 26. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

[00119] В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется опухоль. В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления у по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется солидная опухоль на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления у по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется метастатическая солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль MSI-H. В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется рак, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), печеночноклеточный рак, рак почки, меланома, рак шейки матки, колоректальный рак, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, плоскоклеточная карцинома ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), рак головы и шеи, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника или рак эндометрия.

[00120] В вариантах осуществления у пациента имеется рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В вариантах осуществления у пациента имеется меланома.

[00121] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак, ассоциированный с мутацией POLE (ДНК-полимеразы-эпсилон) или POLD (ДНК-полимеразы-дельта). В некоторых вариантах осуществления мутация POLE или POLD находится в экзонуклеазном домене. В некоторых вариантах

осуществления мутация POLE или POLD представляет собой генеративную мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация POLE или POLD представляет собой спорадическую мутацию. В некоторых вариантах осуществления способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает стадию первоначальной идентификации пациента, имеющего рак с мутацией POLE или POLD. В некоторых вариантах осуществления мутацию POLE или POLD идентифицируют с применением секвенирования.

[00122] В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется рак с микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность считается высокой, при этом нестабильность значительно выше, чем нестабильность, наблюдаемая в контрольной клетке (например, статус MSI-H). В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность является низкой MSI (MSI-L). В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность представляет собой микросателлитную стабильность (например, статус MSS). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии с микросателлитной нестабильностью.

[00123] В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется гематологический рак, такой как диффузная В-крупноклеточная лимфома («DLBCL»), лимфома Ходжкина («HL»), неходжкинская лимфома («NHL»), фолликулярная лимфома («FL»), острый миелоидный лейкоз («AML»), острый лимфобластный лейкоз («ALL») или множественная миелома («MM»). В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется гематологический рак с микросателлитной нестабильностью.

[00124] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее лечили с помощью одного или более из радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее лечили с помощью химиотерапии (например, химиотерапии на основе платины).

[00125] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее не лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака.

[00126] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинированное средство терапии для применения в лечении рака в популяции выбранных пациентов, имеющих рак, где средство комбинированной терапии предусматривает введение средства на основе антитела к TIM-3 и связывающего PD-1 средства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00127] На фигуре 1 изображена схематическая иллюстрация, без соблюдения масштаба, усиления активации иммунных клеток с помощью антитела к TIM-3 и антитела к PD1.

[00128] На фигурах 2А-2В изображены результаты, полученные с помощью иллюстративной модели истощения Т-клеток. (А) Целевая экспрессия PD-1 и TIM-3 в чувствительных (до стимуляции) клетках

и истощенных (клетках после стимуляции). (B) Количественное определение продуцирования IFN γ в истощенных клетках после стимуляции), обработанных с помощью комбинации средства на основе антитела к PD-1 и средства на основе антитела к TIM-3, средства на основе антитела к PD-1, средства на основе антитела к TIM-3 и изотипного контроля.

[00129] На фигуре 3 изображены результаты *in vivo* исследования эффективности комбинации антител, представляющих собой иллюстративное антитело к PD-1 (TSR-042) и иллюстративное антитело к TIM-3 (TSR-022). В данном исследовании мышам huNOG-EXL, которым неонатально трансплантировали CD34+ гематопозитические стволовые клетки, имплантировали клетки A549 NSCLC, и их обрабатывали с помощью средств по отдельности и комбинаций антител к PD-1 и к TIM-3.

[00130] Фигура 4A относится к исследованию с повышением дозы в отношении иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022) в качестве монотерапии или в комбинации с антителом к PD-1.

[00131] Фигура 4B относится к расширенной когорте с целью оценки противоопухолевой активности иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022) в качестве монотерапии и в комбинации с антителом к PD-1 у пациентов с определенными типами опухолей.

[00132] На фигуре 5 описаны демографические показатели пациентов и исходные характеристики участников исследования с повышением дозы.

[00133] На фигуре 6A изображены средние PK-профили иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022) после введения первой дозы.

[00134] На фигуре 6B изображена степень занятости TIM-3 в циркулирующих моноцитах, измеренная с помощью проточной цитометрии в образцах цельной крови, собранных у пациентов, которых лечили с помощью иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022).

[00135] На фигуре 7A-7C изображена степень занятости рецепторов TIM-3 в случае иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022) при дозах 1 мг/кг (фиг. 7A), 3 мг/кг (фиг. 7B) и 10 мг/кг (фиг. 7C), вводимых один раз в две недели (Q2W).

[00136] На фигуре 8 изображены эффекты лечения с помощью иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022). Показана продолжительность лечения, связанная с конкретными дозировками, и частичный ответ отмечен черными квадратами, а стабилизация заболевания отмечена черными треугольниками.

[00137] На фигуре 9 изображено сканирование головного мозга пациента с лейомиосаркомой с метастазами в легком и почке, и который получил три дозы иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022) при 10 мг/кг до визуализации для повторного определения стадии рака.

[00138] На фигуре 10 изображено исследование степени занятости рецепторов при постоянной дозе 100 мг иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022), вводимого один раз в три недели (Q3W).

[00139] На фигуре 11 изображено исследование степени занятости рецепторов при постоянной дозе 300 мг иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022), вводимого в комбинации с постоянной дозой 500 мг иллюстративного антитела к PD-1 (TSR-042). Вторую дозу TSR-022 вводили в день 22, при этом образец RO собирали перед введением второй дозы.

[00140] На фигуре 12 представлена совокупность средних данных степени занятости рецепторов в случае доз иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022), составляющих 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, и постоянных доз, составляющих 100 мг, 300 мг и 1200 мг. На фигуре показано соотношение занятости (свободный TIM-3:суммарный TIM-3), измеряемой в течение нескольких дней.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Определения

[00141] *Приблизительно.* Термин «приблизительно» при использовании в настоящем документе в отношении значения относится к значению, которое является сходным в контексте упомянутого значения. Как правило, специалистам в данной области, знакомым с контекстом, будет понятно, что в этом контексте термин «приблизительно» охватывает соответствующую степень отклонения. Например, в некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» может охватывать диапазон значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении от указанного значения.

[00142] *Введение.* Используемый в настоящем документе термин «введение», как правило, относится к введению композиции субъекту или в систему для достижения доставки средства, которое представляет собой композицию или содержится в ней. Рядовым специалистам в данной области известно о множестве путей, которые могут в соответствующих обстоятельствах применяться для введения субъекту, например, человеку. Примеры путей введения включают в себя парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляцией), чрескожное (т. е. местное), чресслизистое и ректальное введение. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть глазным, пероральным, парентеральным, местным и т. д. В вариантах осуществления введение является парентеральным (например, внутривенным введением). В вариантах осуществления внутривенное введение является внутривенной инфузией. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, путем бронхиальной инстиляции), буккальным, кожным (которое может представлять собой или включать, например, одно или более из местного введения в дерму, внутрикожное, интердермальное, трансдермальное и т. д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, внутрь конкретного органа (например, внутрипеченочным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, подязычным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстиляции), вагинальным, витреальным и т. д. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать только однократную дозу. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать применение фиксированного числа доз. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать введение доз, которое представляет собой прерывистое (например, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое (например, отдельные дозы, разделенные одинаковым периодом времени) введение доз. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать непрерывное введение доз (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

[00143] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как

вода для инъекции, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; противобактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA); буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с несколькими дозами, сделанные из стекла или пластика.

[00144] Для введения с помощью ингаляции соединения доставляют в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

[00145] Системное введение также можно осуществлять чресслизистыми или чрескожными средствами. Для чресслизистого или чрескожного введения в составе используют обеспечивающие проникновение средства, подходящие для проникновения через барьер. Такие обеспечивающие проникновение средства обычно известны в уровне техники и включают в себя, например, средства для чресслизистого введения, поверхностно-активные вещества, желчные кислоты и производные фузидовой кислоты. Чресслизистое введение может быть осуществлено путем применения назальных спреев или суппозитория. Для чрескожного введения активные соединения составляют в мази, бальзамы, гели или кремы, как правило, известные в уровне техники.

[00146] Соединения также могут быть получены в форме суппозитория (например, с помощью традиционных основ для суппозитория, таких как масло какао и другие глицериды) или удерживающих клизм для ректальной доставки.

[00147] *Аффинность.* Как известно в уровне техники, «аффинность» является мерой прочности, с которой конкретный лиганд связывается со своим партнером. Значения аффинности могут быть измерены различными путями. В некоторых вариантах осуществления аффинность измеряют с помощью количественного анализа. В некоторых таких вариантах осуществления концентрация партнера по связыванию может быть зафиксирована так, чтобы она превышала концентрацию лиганда с целью имитировать физиологические условия. В качестве альтернативы или в дополнение, в некоторых вариантах осуществления концентрация партнера по связыванию и/или концентрация лиганда может варьироваться. В некоторых таких вариантах осуществления аффинность можно сравнивать с эталоном в сравнимых условиях (например, концентрации).

[00148] *Антитело.* Используемый в настоящем документе термин «антитело» относится к полипептиду, который содержит элементы канонической последовательности иммуноглобулина, достаточные для обеспечения специфического связывания с конкретным целевым антигеном. Как известно в уровне техники, интактные антитела, продуцируемые в природе, представляют собой тетрамерные средства размером приблизительно 150 кДа, состоящие из двух идентичных полипептидов тяжелых цепей (приблизительно 50 кДа каждый) и двух идентичных полипептидов легких цепей (приблизительно 25 кДа каждый), которые связаны друг с другом с образованием того, что обычно называют «Y-образной» структурой. Каждая тяжелая цепь состоит из по меньшей мере четырех доменов (каждый длиной приблизительно 110 аминокислот) –

аминоконцевого переменного (VH) домена (расположенного на концах Y-структуры), за которым следуют три константных домена: CH1, CH2 и карбоксиконцевой CH3 (расположенный у основания стебля Y). Короткая область, известная как «переключатель», соединяет переменные и константные области тяжелых цепей. «Шарнир» соединяет домены CH2 и CH3 с остальной частью антитела. Две дисульфидные связи в этой шарнирной области соединяют два полипептида тяжелых цепей друг с другом в интактном антителе. Каждая легкая цепь состоит из двух доменов – аминоконцевого переменного (VL) домена, за которым следует карбоксиконцевой константный (CL) домен, отделенных друг от друга еще одним «переключателем». Специалисты в данной области хорошо знакомы со структурой и элементами последовательности антител, распознают «переменные» и «константные» области в предоставленных последовательностях и понимают, что может существовать некоторая гибкость в определении «границы» между такими доменами, так что различные представления одной и той же последовательности цепи антитела может, например, указывать на такую границу в месте, которое смещено на один или более остатков по отношению другого представления той же последовательности цепи антитела. Тетрамеры интактного антитела состоят из двух димеров тяжелой цепи-легкая цепь, в которых тяжелая и легкая цепи связаны друг с другом одной дисульфидной связью; две другие дисульфидные связи соединяют шарнирные области тяжелых цепей друг с другом, за счет чего димеры соединяются друг с другом и образуется тетрамер. Продуцируемые в природе антитела также являются гликозилированными, как правило, по CH2-домену. Каждый домен в природном антителе имеет структуру, характеризующуюся «укладкой иммуноглобулина», образованной из двух бета-листов (например, 3-, 4- или 5-нитевых листов), упакованных друг против друга в сжатую антипараллельную бета-бочку. Каждый переменный домен содержит три гиперпеременные петли, известные как «определяющие комплементарность области» (CDR1, CDR2 и CDR3), и четыре в некоторой степени инвариантные «каркасные» области (FR1, FR2, FR3 и FR4). Когда природные антитела сворачиваются, FR-области образуют бета-листы, которые обеспечивают структурный каркас для доменов, и области петли CDR как из тяжелой, так и из легкой цепи объединяются в трехмерном пространстве, в результате чего они создают единый гиперпеременный антигенсвязывающий сайт, расположенный на вершине Y-структуры. Fc-область встречающихся в природе антител связывается с элементами системы комплемента, а также с рецепторами на эффекторных клетках, включающих, например, эффекторные клетки, которые опосредуют цитотоксичность. Как известно в уровне техники, аффинность и/или другие характеристики связывания Fc-областей в отношении Fc-рецепторов могут модулироваться посредством гликозилирования или другой модификации. В некоторых вариантах осуществления антитела, продуцируемые и/или используемые в соответствии с настоящим изобретением, включают гликозилированные Fc-домены, в том числе Fc-домены с модификацией или конструированием с помощью такого гликозилирования. Для целей настоящего изобретения в некоторых вариантах осуществления любой полипептид или комплекс полипептидов, который содержит достаточные последовательности доменов иммуноглобулинов, которые находятся в природных антителах, могут упоминаться и/или применяться как «антитело», независимо от того, получен ли такой полипептид естественным путем (например, продуцирован организмом, реагирующим на антиген) или получен с помощью рекомбинантной инженерии, химического синтеза или другой искусственной системы или методики. В некоторых вариантах осуществления антитело является поликлональным; в некоторых вариантах осуществления антитело является моноклональным. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет последовательности константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления элементы последовательности антитела являются гуманизированными, приматизированными, химерными и т. д., как известно из уровня техники. Более того, термин «антитело», используемый в настоящем документе,

может относиться в соответствующих вариантах осуществления (если не указано иное или не ясно из контекста) к любой из известных или разработанных в уровне техники конструкций или форматов для использования структурных и функциональных особенностей антитела в альтернативном представлении. Например, в вариантах осуществления антитело, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, имеет формат, выбранный без ограничения из интактных антител IgA, IgG, IgE или IgM; би- или мультиспецифических антител (например, Zybodies® и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты, и выделенных CDR или их наборов; одноцепочечных Fv; слияний полипептид-Fc; однодоменных антител (например, акулиных однодоменных антител, таких как IgNAR или их фрагменты); верблужьих антител; маскированных антител (например, Probodyes®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals («SMIP™»); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb®); VHH; Anticalins®; минител Nanobodies®; BiTE®; белков с анкириновым повтором или DARPINs®; Avimers®; DART; TCR-подобных антител; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins® и KALBITOR®. В некоторых вариантах осуществления у антитела может отсутствовать ковалентная модификация (например, присоединение гликана), которую оно имело бы, если бы было получено естественным путем. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, полезный груз [например, выявляемый фрагмент, терапевтический фрагмент, каталитический фрагмент и т. д.] или другую боковую группу [например, полиэтиленгликоль и т. д.]).

[00149] Антитела включают фрагменты антител. Антитела также включают без ограничения библиотеки экспрессии поликлональных, моноклональных, химерных dAb (доменных антител), одной цепи, Fab-, Fab'-, F(ab')₂-фрагментов, scFv и Fab. Антитело может быть целым антителом, или иммуноглобулином, или фрагментом антитела.

[00150] *Средство на основе антитела.* Используемый в данном документе термин «средство на основе антитела» относится к средству, которое специфически связывается с конкретным антигеном. В некоторых вариантах осуществления данный термин охватывает любой полипептид или полипептидный комплекс, который содержит структурные элементы иммуноглобулинов, достаточные для обеспечения специфического связывания. Иллюстративные средства на основе антитела предусматривают без ограничения моноклональные антитела или поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела может содержать одну или более последовательностей константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела может содержать один или более элементов последовательности, являющихся гуманизированными, приматизированными, химерными и т. д., как известно из уровня техники. Во многих вариантах осуществления термин «средство на основе антитела» используется для обозначения одной или более известных из уровня техники или разработанных конструкций или форматов для применения структурных и функциональных признаков антитела в альтернативном представлении. Например, в вариантах осуществления средство на основе антитела, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, имеет формат, выбранный без ограничения из интактных антител IgA, IgG, IgE или IgM; би- или мультиспецифических антител (например, Zybodies® и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты, и выделенных CDR или их наборов; одноцепочечных Fv; слияний полипептид-Fc; однодоменных антител (например, акулиных однодоменных антител, таких как IgNAR или их фрагменты); верблужьих антител; маскированных антител (например,

Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals («SMIP™»); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb®); VHH; Anticalins®; минител Nanobodies®; BiTE®; белков с анкириновым повтором или DARPINs®; Avimers®; DART; TCR-подобных антител; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins® и KALBITOR®. В некоторых вариантах осуществления у антитела может отсутствовать ковалентная модификация (например, присоединение гликана), которую оно имело бы, если бы было получено естественным путем. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, полезный груз [например, выявляемый фрагмент, терапевтический фрагмент, каталитический фрагмент и т. д.] или другую боковую группу [например, полиэтиленгликоль и т. д.]). Во многих вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит один или более структурных элементов, известных специалистам в данной области, таких как определяющая комплементарность область (CDR); в некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит по меньшей мере одну CDR (например, по меньшей мере одну CDR тяжелой цепи и/или по меньшей мере одну CDR легкой цепи), которая по существу идентична таковой, встречающейся в эталонном антителе. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR, в том смысле, что она либо идентична по последовательности, либо содержит от 1 до 5 аминокислотных замен по сравнению с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR, в том смысле, что она демонстрирует по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR, в том смысле, что она демонстрирует по меньшей мере 96%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR, в том смысле, что по меньшей мере одна аминокислота в пределах включенной CDR подвергнута делеции, добавлена или заменена по сравнению с эталонной CDR, но включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична таковой у эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR, в том смысле, что 1-5 аминокислот в пределах включенной CDR подвергнуты делеции, добавлены или заменены по сравнению с эталонной CDR, но включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR, в том смысле, что по меньшей мере одна аминокислота в пределах включенной CDR заменена по сравнению с эталонной CDR, но включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична таковой у эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR, в том смысле, что 1-5 аминокислот в пределах включенной CDR подвергнуты делеции, добавлены или заменены по сравнению с эталонной CDR, но включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит структурные элементы, известные специалистам в данной области как переменный домен иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой полипептидный белок со связывающим доменом, который гомологичен или в значительной степени гомологичен связывающему домену иммуноглобулина.

[00151] *Связывание.* Следует учитывать, что термин «связывание», используемый в настоящем документе, как правило, относится к нековалентной ассоциации между двумя или более частицами или в них. «Непосредственное» связывание предусматривает физический контакт между частицами или фрагментами; опосредованное связывание предусматривает физическое взаимодействие посредством физического контакта с одной или более промежуточных частиц. Связывание между двумя или более частицами обычно может оцениваться в любом из ряда контекстов, в том числе в тех случаях, когда взаимодействующие частицы или фрагменты изучаются изолированно или в контексте более сложных систем (например, при ковалентной или иной ассоциации с частицей-носителем и/или в биологической системе или клетке). В некоторых вариантах осуществления «связывание» относится к нековалентным взаимодействиям того типа, которые происходят между молекулой иммуноглобулина и антигеном, в отношении которого иммуноглобулин является специфическим. Сила или аффинность иммунологических связывающих взаимодействий могут быть выражены через константу диссоциации (K_d) взаимодействия, где меньшая K_d представляет большую аффинность. Иммунологические свойства связывания выбранных полипептидов могут быть определены количественно с применением способов, хорошо известных в уровне техники. Один такой способ включает измерение скоростей образования и диссоциации комплекса антигенсвязывающий сайт/антиген, при этом данные скорости зависят от концентраций партнеров комплекса, аффинности взаимодействия и геометрических параметров, которые в равной степени влияют на скорость в обоих направлениях. Таким образом, и «константа скорости ассоциации» (K_{on}), и «константа скорости диссоциации» (K_{off}) могут быть определены путем расчета концентраций и фактических скоростей ассоциации и диссоциации. (См. Nature 361:186-87 (1993)). Отношение K_{off}/K_{on} позволяет аннулировать все параметры, не связанные с аффинностью, и равняется константе диссоциации K_d . (См. в общем, Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473).

[00152] *Связывающее средство.* Как правило, термин «связывающее средство» используется в настоящем документе в отношении любой частицы, которая связывается с представляющей интерес мишенью, как описано в настоящем документе. Во многих вариантах осуществления представляющим интерес связывающим средством является средство, которое специфически связывается со своей мишенью, в том аспекте, что оно отличает свою мишень от других потенциальных партнеров по связыванию в конкретном контексте взаимодействия. Как правило, связывающее средство может представлять собой или содержать частицу из любого химического класса (например, полимер, неполимер, малую молекулу, полипептид, углевод, липид, нуклеиновую кислоту и т. д.). В некоторых вариантах осуществления связывающее средство представляет собой одну химическую частицу. В некоторых вариантах осуществления связывающее средство представляет собой комплекс из двух или более отдельных химических частиц, связанных друг с другом в соответствующих условиях посредством нековалентных взаимодействий. Например, специалистам в данной области будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления связывающее средство может содержать «общий» связывающий фрагмент (например, один из биотина/авидина/стрептавидина и/или класс-специфическое антитело) и «специфический» связывающий фрагмент (например, антитело или аптамеры с определенной молекулярной мишенью), который связан с партнером общего связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления такой подход может позволить модульную сборку множества связывающих средств посредством связывания разных специфических связывающих фрагментов с одним и тем же партнером общего связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат полипептиды (в том числе, например, антитела или фрагменты антител). В

некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат малые молекулы. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат нуклеиновые кислоты. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой аптамеры. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой полимеры; в некоторых вариантах осуществления связывающие средства не являются полимерами. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства являются неполимерными в том отношении, что они не имеют полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат углеводы. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат лектины. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат пептидомиметики. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат каркасные белки. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат мимеотопы. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат нуклеиновые кислоты, такие как ДНК или РНК.

[00153] *Рак.* Термины «рак», «злокачественность», «новообразование», «опухоль» и «карцинома» используются в настоящем документе в отношении клеток, которые демонстрируют относительно аномальный, неконтролируемый и/или автономный рост, в результате чего они демонстрируют фенотип аберрантного роста, характеризующийся существенной потерей контроля клеточной пролиферации. В некоторых вариантах осуществления опухоль может представлять собой или содержать клетки, которые являются предраковыми (например, доброкачественными), злокачественными, предмета статическими, метастатическими и/или неметастатическими. В настоящем изобретении конкретно идентифицированы некоторые разновидности рака, в отношении которых его идеи могут быть особенно подходящими. В некоторых вариантах осуществления соответствующий рак может характеризоваться солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления соответствующий рак может характеризоваться гематологической опухолью. Как правило, примеры различных типов разновидностей рака, известных в уровне техники, включают в себя, например, гематопозитические разновидности рака, в том числе лейкозы, лимфомы (ходжкинскую и неходжкинскую), миеломы и миелолифферативные нарушения; саркомы, меланомы, аденомы, карциномы твердых тканей, плоскоклеточные карциномы рта, горла, гортани и легкого, рак печени, разновидности рака мочеполовой системы, такие как рак предстательной железы, шейки матки, мочевого пузыря, матки, рак эндометрия, и почечноклеточные карциномы, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, кожная или внутриглазная меланома, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, разновидности рака головы и шеи, рак молочной железы, разновидности рака желудочно-кишечного тракта и разновидности рака нервной системы, доброкачественные поражения, такие как как папилломы, и т. п.

[00154] *Носитель.* При использовании в настоящем документе относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному средству или среде-носителю, с которыми вводят композицию. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления носители могут включать стерильные жидкости, такие как, например, вода и масла, в том числе масла из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. В некоторых вариантах осуществления носители представляют собой или включают один или более твердых компонентов. В некоторых вариантах осуществления носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль,

жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных противобактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъектируемых композиций может быть достигнута с помощью включения в композицию средства, которое обеспечивает задержку абсорбции, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00155] *Комбинированное средство терапии.* Используемый в настоящем документе термин «комбинированное средство терапии» относится к клиническому вмешательству, при котором субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (например, двух или более средств терапии). В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтических схем могут вводиться одновременно. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтических схем могут вводиться последовательно (*например*, первую схему вводят до введения каких-либо доз из второй схемы). В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтических схем вводят с перекрыванием схем введения дозы. В некоторых вариантах осуществления введение комбинированного средства терапии может предусматривать введение одного или более средств терапии или методов субъекту, получающему другое(другие) средство(средства) или метод. В некоторых вариантах осуществления комбинированное средство терапии не обязательно требует, чтобы отдельные средства вводились вместе в одной композиции (или даже обязательно в одно и то же время). В некоторых вариантах осуществления два или более средств терапии или методов комбинированной терапии вводят субъекту по отдельности, *например*, в отдельных композициях, посредством отдельных путей введения (например, одно средство перорально, а другое средство внутривенно) и/или в разные моменты времени. В некоторых вариантах осуществления два или более средств терапии могут быть введены вместе в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (*например*, как часть одного химического комплекса или ковалентной частицы), посредством одного и того же пути введения и/или в одно и то же время.

[00156] *Полный ответ.* Используемый в настоящем документе термин «полный ответ» или «CR» используется для обозначения исчезновения всех или по существу всех целевых очагов. В некоторых вариантах осуществления CR относится к уменьшению суммы диаметров целевых очагов (т. е. устранению очагов) на приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, с учетом в качестве эталона суммы диаметров на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления CR указывает, что после лечения остается менее приблизительно 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше от общего диаметра очага. Иллюстративные способы оценки полного ответа определены в рекомендациях RECIST. См., например, E.A. Eisenhauer, *et al.*, “New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.),” *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009).

[00157] *Лекарственная форма или единичная лекарственная форма.* Специалистам в данной области будет понятно, что термин «лекарственная форма» может быть использован в отношении физически дискретной единицы активного средства (например, терапевтического или диагностического средства) для введения субъекту. Как правило, каждая такая единица содержит предварительно определенное

количество активного средства. В некоторых вариантах осуществления такое количество представляет собой количество единичной дозировки (или ее целую долю), подходящее для введения в соответствии со схемой введения дозы, которая была определена как коррелирующая с требуемым или благоприятным результатом при введении соответствующей популяции (т. е. с терапевтической схемой введения дозы). Средним специалистам в данной области техники понятно, что общее количество терапевтической композиции или средства, вводимое конкретному субъекту, определяется одним или более лечащими врачами и может предусматривать введение нескольких лекарственных форм.

[00158]

Схема введения дозы или схема. Специалистам в данной области будет понятно, что

термин «схема» может быть использован в отношении набора единичных доз (как правило, более чем одной), которые вводят отдельному субъекту, как правило, разделенных периодами времени. В некоторых вариантах осуществления данное терапевтическое средство характеризуется рекомендованной схемой введения дозы, которая может предусматривать одну или более доз. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы предусматривает множество доз, каждая из которых отделена во времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления отдельные дозы отделены друг от друга периодом времени одинаковой продолжительности; в некоторых вариантах осуществления схема введения дозы предусматривает множество доз и по меньшей мере два разных периода времени, разделяющих отдельные дозы. В некоторых вариантах осуществления все дозы в схеме введения дозы имеют одинаковое количество единичных доз. В некоторых вариантах осуществления разные дозы в схеме введения дозы имеют разные количества. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы включает первую дозу в количестве первой дозы, за которой следуют одна или более дополнительных доз в количестве второй дозы, отличном от количества первой дозы. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы включает первую дозу в количестве первой дозы, за которой следуют одна или более дополнительных доз в количестве второй дозы, аналогичном количеству первой дозы. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы коррелирует с желаемым или полезным результатом при введении в соответствующей популяции (т. е. является терапевтической схемой введения дозы). В некоторых вариантах осуществления схема включает по меньшей мере одну дозу, где доза предусматривает одну единичную дозу терапевтического средства (например, средства на основе антитела к TIM-3). В некоторых вариантах осуществления схема предусматривает по меньшей мере одну дозу, где доза предусматривает две или более единичных доз терапевтического средства. Например, дозу 500 мг можно вводить в виде одной единичной дозы 500 мг или в виде двух единичных доз по 250 мг. В некоторых вариантах осуществления схема коррелирует с требуемым или благоприятным результатом или приводит к нему при введении в соответствующей популяции (т. е. представляет собой терапевтическую схему).

[00159]

Доля рисков. Используемый в данном документе термин «доля рисков» представляет

собой выражение риска или вероятности событий, происходящих в группе лечения, в виде отношения к событиям, происходящим в контрольной группе. Доли рисков могут быть определены с помощью модели Кокса, способа регрессии для данных о выживаемости, который обеспечивает оценку отношения рисков и его доверительного интервала. Доля рисков представляет собой оценку отношения уровня риска в группе лечения по сравнению с контрольной группой. Отношение рисков представляет собой вероятность, что если рассматриваемое событие еще не произошло, оно произойдет в следующем интервале времени, поделенную на длину этого интервала. Предположение о пропорциональной регрессии рисков заключается в том, что доля рисков является постоянной с течением времени.

[00160]

Гомология. Используемый в настоящем документе термин «гомология» относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновой кислоты (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептида. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются «гомологичными» друг другу, если их последовательности являются на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70 %, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичными. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются «гомологичными» друг другу, если их последовательности являются на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% сходными (например, содержат остатки с родственными химическими свойствами в соответствующих положениях). Например, как хорошо известно рядовым специалистам в данной области, некоторые аминокислоты, как правило, классифицируют как сходные друг с другом, как «гидрофобные» или «гидрофильные» аминокислоты и/или как имеющие «полярные» или «неполярные» боковые цепи. Замена одной аминокислоты на другую того же типа часто может рассматриваться как «гомологичная» замена.

[00161]

Как будет понятно специалистам в данной области, доступно множество алгоритмов, которые позволяют сравнивать последовательности для определения степени их гомологии, в том числе путем разрешения пропусков заданной длины в одной последовательности относительно другой при рассмотрении того, какие остатки «соответствуют» друг другу в разных последовательностях. Например, вычисление процента гомологии между двумя последовательностями нуклеиновых кислот можно выполнить путем выравнивания двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, могут быть введены пропуски в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, и несоответствующие последовательности могут быть проигнорированы с целью сравнения). В некоторых вариантах осуществления длина последовательности, выровненной в целях сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по существу 100% длины эталонной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих положениях нуклеотидов. Когда положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы по этому положению являются идентичными; когда положение в первой последовательности занято нуклеотидом, сходным в отношении соответствующего положения во второй последовательности, то молекулы по этому положению являются сходными. Процент гомологии между двумя последовательностями является функцией числа идентичных и сходных положений, общих для последовательностей, с учетом числа пропусков и длины каждого пропуска, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Иллюстративные алгоритмы и компьютерные программы, применимые для определения процентной гомологии между двумя нуклеотидными последовательностями, включают в себя, например, алгоритм Мейерса и Миллера (CABIOS, 1989, 4: 11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0) с использованием таблицы веса остатков PAM120, штрафа за длину пропуска 12 и штрафа за пропуск 4. Процент гомологии между двумя нуклеотидными последовательностями, в качестве альтернативы, может быть определен, например, с использованием программы GAP в пакете программного обеспечения GCG с применением матрицы NWSgapdna.CMP.

[00162]

К_d, используемая в настоящем документе, относится к константе диссоциации связывающего средства (например, антитела или его связывающего компонента) из комплекса с его партнером (например, эпитопом, с которым связывается антитело или его связывающий компонент).

[00163] *K_{off}*, используемая в настоящем документе, относится к константе скорости диссоциации в случае диссоциации связывающего средства (например, антитела или его связывающего компонента) из комплекса с его партнером (например, эпитопом, с которым связывается антитело или его связывающий компонент).

[00164] *K_{on}*, используемая в настоящем документе, относится к константе скорости ассоциации в случае ассоциации связывающего средства (например, антитела или его связывающего компонента) с его партнером (например, эпитопом, с которым связывается антитело или его связывающий компонент).

[00165] *Пациент или субъект*. Используемый в настоящем документе термин «пациент» или «субъект» относится к любому организму, которому вводят предоставленное соединение или соединения, описанные в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Иллюстративные субъекты включают животных. Термин «животное» относится к любому представителю царства животных. В некоторых вариантах осуществления «животное» относится к людям на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления «животное» относится к отличным от людей животным на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления отличным от человека животным является млекопитающее (например, грызун, мышь, крыса, кролик, обезьяна, собака, кошка, овца, крупный рогатый скот, примат и/или свинья). В некоторых вариантах осуществления животные включают без ограничения млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб, насекомых и/или червей. В некоторых вариантах осуществления животное может быть трансгенным животным, генетически сконструированным животным и/или клоном. В вариантах осуществления животные представляют собой млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и люди; насекомых; червей и т. д. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект может страдать от заболевания, нарушения и/или состояния (например, рака) или быть восприимчивым к ним. Используемый в настоящем документе термин «популяция пациентов» или «популяция субъектов» относится к множеству пациентов или субъектов.

[00166] *Частичный ответ*. Используемый в данном документе термин «частичный ответ» («PR») относится к уменьшению прогрессирования опухоли у субъекта, на что указывает уменьшение суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления PR относится к уменьшению суммы диаметров или целевых очагов на по меньшей мере 30%, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. Иллюстративные способы оценки частичного ответа определены в рекомендациях RECIST. См., например, E.A. Eisenhauer, *et al.*, “New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.),” *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009).

[00167] *Фармацевтическая композиция*. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, в которой активное средство (например, средство на основе антитела к TIM-3 и/или связывающее PD-1 средство) составлено вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активное средство присутствует в количестве, соответствующем единичной дозе, подходящем для введения согласно терапевтической схеме, которая показывает статистически значимую вероятность достижения предварительно определенного терапевтического эффекта при введении соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть специально составлена для введения в твердой или жидкой форме, в том числе адаптированной для следующего: перорального введения, например, жидкие

лекарственные формы для перорального введения (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккальной, подъязычной и системной абсорбции, таблетки больших размеров, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентерального введения, например, подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекцией в виде, например, стерильного раствора или суспензии, или состава замедленного высвобождения; местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или аэрозоля, применяемого на коже, в легких или ротовой полости; внутривагинально или внутриванально, например, в виде пессария, крема или пенки; подъязычно; внутрь глаза; чрескожно или назально, внутрь легких и в отношении других слизистых поверхностей. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления активное средство (например, средство на основе антитела к TGM-3 и/или связывающее PD-1 средство) составляют для парентерального введения.

[00168] *Фармацевтически приемлемый.* Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» применительно к носителю, разбавителю или вспомогательному средству, используемым для составления композиции, раскрытой в настоящем документе, означает, что носитель, разбавитель или вспомогательное средство должны быть совместимыми с другими ингредиентами композиции и не оказывать вредного воздействия на их реципиента.

[00169] *Выживаемость без прогрессирования.* Используемый в данном документе термин «выживаемость без прогрессирования» означает период времени, в течение которого субъект, у которого имеется заболевание (например, рак), выживает без значительного ухудшения состояния заболевания. Выживаемость без прогрессирования может быть оценена как период времени, в течение которого отсутствует прогрессирование роста опухоли и/или при котором состояние заболевания пациента не определяется как прогрессирование заболевания. В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования у субъекта, у которого имеется рак, оценивают путем оценки размера опухоли (очага), числа опухолей (очагов) и/или метастазирования.

[00170] *Прогрессирование или прогрессирующее заболевание.* Термин «прогрессирование» роста опухоли или «прогрессирование заболевания» (PD), как используется в данном документе в отношении статуса рака, указывает на увеличение суммы диаметров целевых очагов (опухолей). В некоторых вариантах осуществления прогрессирование роста опухоли относится к по меньшей мере 20% увеличению суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон наименьшую сумму в исследовании (она включает сумму на исходном уровне, если таковая является наименьшей в исследовании). В некоторых вариантах осуществления в дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма диаметров целевых очагов также должна демонстрировать абсолютное увеличение на по меньшей мере 5 мм. При определении прогрессирования роста опухоли также может быть учтено появление одного или более новых очагов. Прогрессирование в контексте определения выживаемости без прогрессирования также может быть определено, если удовлетворяется по меньшей мере один из следующих критериев: 1) оценка опухоли с помощью CT/MRI явно указывает на прогрессирование заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1 или irRECIST; или 2) с помощью дополнительных диагностических тестов (например, гистология/цитология, ультразвуковые методики, эндоскопия, позитронно-эмиссионная томография) идентифицируют новые очаги или определяют существующие очаги, характерные для явного прогрессирования заболевания И прогрессирования в отношении CA-125 в соответствии с критериями Международной группы по изучению гинекологического рака (GICG) (см. Rustin et al., Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 419-423, которая включена в данный документ во всей своей

полноте); 3) окончательные клинические признаки и симптомы PD, не связанные с незлокачественными или ятрогенными причинами ([i] неустраняемая боль, связанная с раком; [ii] кишечная непроходимость, обусловленная злокачественным новообразованием/усугубление дисфункции или [iii] явное симптоматическое усугубление асцита или плеврального выпота) И прогрессирование в отношении СА-125 в соответствии с критериями GCIG.

[00171] *Солидная опухоль.* Используемый в настоящем документе термин «солидная опухоль» относится к аномальной массе ткани, которая обычно не содержит кист или областей жидкости. В некоторых вариантах солидная опухоль может быть доброкачественной; в некоторых вариантах солидная опухоль может быть злокачественной. Специалистам в данной области будет понятно, что различные типы солидных опухолей обычно называют по типу клеток, которые их образуют. Примерами солидных опухолей являются карциномы, лимфомы и саркомы. В некоторых вариантах осуществления солидные опухоли могут представлять собой или включать опухоли надпочечника, желчного протока, мочевого пузыря, кости, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, почки, гортани, печени, легкого, полости носа, носоглотки, полости рта, яичника, полового члена, гипофиза, простаты, сетчатки, слюнной железы, кожи, тонкого кишечника, желудка, яичка, тимуса, щитовидной железы, матки, влагалища и/или вульвы.

[00172] *Стабилизация или стабильное заболевание.* Используемый в данном документе термин «стабилизация» роста опухоли или «стабильное заболевание» (SD) не относится ни к достаточному уменьшению размеров опухоли для определения как PR, ни к достаточному увеличению для определения как PD. В некоторых вариантах осуществления стабилизация относится к изменению (увеличению или уменьшению) суммы диаметров целевых очагов на менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5%, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. Иллюстративные способы оценки стабилизации роста опухоли или стабильного заболевания определены в рекомендациях RECIST. См., например, E.A. Eisenhauer, *et al.*, “New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.),” *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009).

[00173] *Терапевтически эффективное количество.* При использовании в настоящем документе обозначает количество, которое обеспечивает требуемый эффект, для которого его вводят. В некоторых вариантах осуществления данный термин относится к количеству, которое является достаточным при введении популяции, страдающей заболеванием, нарушением и/или состоянием или восприимчивой к ним, в соответствии с терапевтической схемой введения дозы для лечения заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое уменьшает частоту возникновения и/или тяжесть одного или более симптомов заболевания, нарушения и/или состояния и/или задерживает начало их проявления. Рядовым специалистам в данной области будет понятно, что термин «терапевтически эффективное количество» в действительности не требует достижения успешного лечения у конкретного индивидуума. Скорее, терапевтически эффективным количеством может быть такое количество, которое обеспечивает конкретный требуемый фармакологический ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, измеренное в одной или более конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, нарушением или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке крови, поту, слезах, моче и

т. д.). Средним специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество конкретного средства или средства терапии может быть составлено и/или введено в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное средство может быть составлено и/или введено в виде множества доз, например, как часть схемы введения дозы.

[00174] *Лечение.* Используемый в данном документе термин «лечение» (также «лечить» или «осуществление лечения») относится к любому введению средства терапии, которое частично или полностью ослабляет, уменьшает интенсивность, улучшает, подавляет, задерживает начало проявления, снижает тяжесть и/или снижает частоту возникновения одного или более симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления такое лечение может быть предназначено для субъекта, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или для субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния. Альтернативно или дополнительно такое лечение может быть предназначено для субъекта, у которого проявляется один или более установленных признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть предназначено для субъекта, который был диагностирован как страдающий от соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть предназначено для субъекта, о котором известно, что он имеет один или более факторов восприимчивости, которые статистически коррелируют с повышенным риском развития соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

Способы лечения, в том числе способы лечения рака

[00175] В настоящем документе описаны способы лечения нарушений у субъекта (например, нарушений, при которых полезно введение средства терапии на основе антитела к TIM-3). Например, средство терапии на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе, можно вводить, например, в качестве монотерапии или комбинированного средства терапии, на протяжении периода, достаточного для получения клинической пользы, или согласно схеме, определяемой врачом (например, средство терапии на основе антитела к TIM-3 вводят в количествах дозы и при количестве циклов лечения, определяемых врачом).

[00176] В вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, применимы для повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у субъекта.

[00177] В вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, применимы для индуцирования иммунного ответа у субъекта.

[00178] В вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, применимы для усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у субъекта.

[00179] Способы по настоящему изобретению можно применять для лечения любого типа инфекционного заболевания (т. е. заболевания или нарушения, вызываемого бактерией, вирусом, грибом или паразитом). Примеры инфекционных заболеваний, которые можно лечить посредством способа по настоящему изобретению, включают без ограничения заболевания, вызываемые вирусом иммунодефицита человека (HIV), респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), вирусом гриппа, вирусом денге, вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). Если способ по настоящему изобретению применяют для лечения инфекционного

заболевания, то средство на основе антитела к TIM-3 можно вводить в комбинации с по меньшей мере одним противобактериальным средством или по меньшей мере одним противовирусным средством. При этом противобактериальным средством может быть любой подходящий антибиотик, известный из уровня техники. Противовирусным средством может быть любая вакцина любого подходящего типа, которая специфически нацеливается на конкретный вирус (например, живые аттенуированные вакцины, субъединичные вакцины, рекомбинантные векторные вакцины) и низкомолекулярные противовирусные терапевтические средства (например, ингибиторы вирусной репликации и аналоги нуклеозидов).

[00180] Способы по настоящему изобретению можно применять для лечения любого типа аутоиммунного заболевания (т. е. заболевания или нарушения, вызываемого гиперактивностью иммунной системы, при которой организм атакует и повреждает свои собственные ткани), такого как заболевания, описанные, например, в MacKay I.R. and Rose N.R., eds., *The Autoimmune Diseases, Fifth Edition*, Academic Press, Waltham, MA (2014). Примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить посредством способа по настоящему изобретению, включают без ограничения рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, склеродермию, болезнь Крона, псориаз, системную красную волчанку (SLE) и язвенный колит. Когда способ по настоящему изобретению применяют для лечения аутоиммунного заболевания, то средство на основе антитела к TIM-3 можно применять в комбинации с противовоспалительным средством, включая, например, кортикостероиды (например, преднизон и флутиказон) и нестероидные противовоспалительные средства (NSAID) (например, аспирин, ибупрофен и напроксен).

[00181] В вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, применимы для лечения Т-клеточных дисфункциональных нарушений (например, рака).

[00182] В вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, применимы для уменьшения опухолей или подавления роста опухолевых клеток у субъекта.

[00183] Способы в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения любого типа рака, известного в уровне техники.

[00184] В вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному, аденокарциному легкого, острый миелоидный лейкоз («AML»), острый лимфобластный лейкоз («ALL»), аденокортикальную карциному, анальный рак, рак аппендикса, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак фаллопиевой трубы(труб), рак яичек, церебральный рак, рак шейки матки, хориокарциному, хронический миелогенный лейкоз, опухоль CNS, аденокарциному толстой кишки, рак толстой кишки, колоректальный рак, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), диффузную В-крупноклеточную лимфому («DLBCL»), эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), рак эндометрия, эпителиальный рак, рак пищевода, саркому Юинга, фолликулярную лимфому («FL»), рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, глиому, рак головы и шеи, гематологический рак, печеночноклеточный рак, лимфому Ходжкина (HL)/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, рак почки, светлоклеточный рак почки, рак гортани, лейкоз, рак печени, рак легкого, лимфому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, моноцитарный лейкоз, множественную миелому, миелому, нейробластическую опухоль CNS (например, нейробластому (NB)), неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак ротовой полости, остеосаркому, рак яичника, карциному яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины,

первичный рак брюшины, рак предстательной железы, рецидивную или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина (сHL), почечноклеточную карциному, ректальный рак, рак слюнной железы (например, опухоль слюнной железы), саркому, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, плоскоклеточную карциному ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), плоскоклеточную карциному пищевода, плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCHNC), плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, рак тимуса, тимому, рак щитовидной железы, увеальную меланому, карциному уротелиальных клеток, рак матки, рак матки эндометрия, саркому матки, вагинальный рак, вульварный рак или опухоль Вильмса.

[00185] В других вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланому, карциному клеток Меркеля (см., например, Bhatia et al., *Curr. Oncol. Rep.*, 13(6): 488-497 (2011), рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, аденокортикальную карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карциному уротелиальных клеток или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых вариантах осуществления рак для лечения в контексте настоящего изобретения представляет собой меланому, почечноклеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля.

[00186] В вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, такую как болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и истинную полицитемию.

[00187] В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному пищевода. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы). В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC).

[00188] В вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак фаллопиевой трубы(труб), холангиокарциному, аденокарциному толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, саркому Юинга, рак желудка, светлоклеточный рак почки, рак легкого (например, аденокарциному легкого или плоскоклеточный рак легкого), мезотелиому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины, рак предстательной железы, рак матки эндометрия или увеальную меланому. В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника, рак фаллопиевой трубы(труб) или рак брюшины. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (например, TNBC). В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого). В вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

[00189] В вариантах осуществления рак представляет собой рак CNS или головного мозга, такой как нейробластома (NB), глиома, диффузная внутренняя мостовая глиома (DIPG), пилоидная астроцитома, астроцитома, анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеалома, гемангиобластома, акустическая шваннома, олигодендроглиома, менингиома, вестибулярная шваннома, аденома, метастатическая опухоль головного мозга, менингиома, опухоль спинного мозга или медуллобластома. В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль CNS.

[00190] В других вариантах осуществления рак представляет собой меланому, почечноклеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнных желез, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля (см., например, Bhatia et al., Curr. Oncol. Rep., 13(6): 488-497 (2011)).

[00191] В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов имеется гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак, такой как диффузная В-крупноклеточная лимфома («DLBCL»), лимфома Ходжкина («HL»), неходжкинская лимфома («NHL»), фолликулярная лимфома («FL»), острый миелоидный лейкоз («AML»), острый лимфобластный лейкоз («ALL») или множественная миелома («MM»). В вариантах осуществления рак представляет собой происходящий из кроветворной ткани рак, такой как острый лимфобластный лейкоз («ALL»), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз («AML»), острый лимфобластный лейкоз («ALL»), острый промиелоцитарный лейкоз («APL»), острый монобластный лейкоз, острый эритролейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфобластный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз («CML»), хронический лимфоцитарный лейкоз («CLL»), волосатоклеточный лейкоз и множественная миелома; острые и хронические лейкозы, такие как лимфобластные, миелогенные, лимфоцитарные и миелоцитарные лейкозы.

[00192] В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов имеется солидная опухоль. В вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль такую как фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, остеосаркома, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак почки, рак поджелудочной железы, рак кости, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак ротовой полости, назальный рак, рак горла, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовой железы, карцинома слюнной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечноклеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, мелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, рак легкого, эпителиальная карцинома, рак кожи, меланома, нейробластома (NB) или ретинобластома. В некоторых вариантах осуществления опухоль является солидной опухолью на поздней стадии. В некоторых

вариантах осуществления опухоль является метастатической солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль MSI-H.

[00193] В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с помощью способов в соответствии с настоящим изобретением, имеется рак, такой как рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимома, аденокортикальная карцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карцинома уротелиальных клеток или плоскоклеточная карцинома (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода), или они восприимчивы к нему. В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с помощью способов в соответствии с настоящим изобретением, имеется рак легкого (например, NSCLC), рак почки, меланома, рак шейки матки, колоректальный рак или рак эндометрия (например, рак эндометрия MSS или рак эндометрия MSI-H) или восприимчивость к ним.

[00194] В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с помощью способов в соответствии с настоящим изобретением, имеется немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), печеночноклеточный рак, рак почки, меланома, рак шейки матки, колоректальный рак, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, плоскоклеточная карцинома ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), рак головы и шеи, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника или рак эндометрия, или они восприимчивы к нему. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии, такая как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), печеночноклеточный рак, рак почки, меланома, рак шейки матки, колоректальный рак, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, плоскоклеточная карцинома ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), рак головы и шеи, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника или рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии с микросателлитной нестабильностью.

[00195] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гинекологический рак (т. е. рак женской репродуктивной системы, такой как рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, или первичный рак брюшины, или рак молочной железы). В некоторых вариантах осуществления разновидности рака женской репродуктивной системы включают без ограничения рак яичника, рак фаллопиевой трубы(труб), рак брюшины и рак молочной железы.

[00196] В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника (например, серозный или светлоклеточный рак яичника). В вариантах осуществления рак представляет собой рак фаллопиевой трубы (например, серозный или светлоклеточный рак фаллопиевой трубы). В вариантах осуществления рак представляет собой первичный рак брюшины (например, серозный или светлоклеточный первичный рак брюшины).

[00197] В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой эпителиальную карциному. Эпителиальная карцинома составляет от 85% до 90% случаев рака яичника. Хотя исторически считается, что данное заболевание развивается на поверхности яичника, новые данные дают

основание предположить, что по меньшей мере некоторые разновидности рака яичника берут свое начало от конкретных клеток в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой маленькие протоки, которые связывают яичники женщины с ее маткой, и являются частью репродуктивной системы женщины. В нормальной женской репродуктивной системе имеются две фаллопиевы трубы, по одной с каждой стороны матки. Раковые клетки, которые берут свое начало в фаллопиевой трубе, могут выходить на поверхность яичника на ранней стадии. Термин «рак яичника» часто используют для описания разновидностей эпителиального рака, которые берут свое начало в яичнике, в фаллопиевой трубе и слизистой оболочке брюшной полости, называемой брюшиной. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или содержит опухоль половых клеток. Опухоли половых клеток представляют собой тип рака яичника, который развивается в клетках яичников, продуцирующих яйцеклетки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или содержит стромальную опухоль. Стромальные опухоли развиваются в клетках соединительной ткани, удерживающей яичники вместе, которая иногда является тканью, которая вырабатывает женские гормоны, называемые эстрогенами. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или содержит гранулезоклеточную опухоль. Гранулезоклеточные опухоли могут секретировать эстроген, что приводит к необычному влагалищному кровотечению во время диагностики. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD») и/или мутацией(мутациями) BRCA1/2. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак является чувствительным к средствам на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак отвечал на средство терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак приобрел устойчивость к средству терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак однажды продемонстрировал частичный или полный ответ на средство терапии на основе платины (например, частичный или полный ответ на последнее средство терапии на основе платины или на предпоследнее средство терапии на основе платины). В некоторых вариантах осуществления в настоящее время гинекологический рак является устойчивым к средству терапии на основе платины.

[00198]

В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. Обычно рак молочной железы начинается либо в клетках молочных желез, известных как дольки, либо в протоках. Реже рак молочной железы может начинаться в стромальных тканях. К ним относятся жировые и волокнистые соединительные ткани молочной железы. Со временем клетки рака молочной железы могут проникать в близлежащие ткани, такие как подмышечные лимфатические узлы или легкие, в ходе процесса, известного как метастазирование. Стадия рака молочной железы, размер опухоли и скорость ее роста представляют собой факторы, которые определяют тип предлагаемого лечения. Варианты лечения включают хирургическое вмешательство по удалению опухоли, медикаментозное лечение, которое включает в себя химиотерапию и гормональную терапию, радиационную терапию и иммунотерапию. Прогноз и уровень выживаемости сильно варьируются; уровни пятилетней относительной выживаемости варьируются от 98% до 23% в зависимости от типа рака молочной железы, который имеет место. Рак молочной железы является вторым по распространенности видом рака в мире, в 2012 году было зарегистрировано примерно 1,7 миллиона новых случаев заболевания, и он является пятой по распространенности причиной смерти от рака, с примерно 521000 случаев смерти. Из этих случаев примерно 15% являются трижды негативными, при которых не экспрессируется рецептор эстрогена, рецептор прогестерона (PR) или HER2. В некоторых вариантах осуществления трижды негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется как раковые клетки

молочной железы, которые являются негативными по экспрессии рецептора эстрогена (<1% клеток), негативными по экспрессии рецептора прогестерона (<1% клеток) и HER2-негативными.

[00199] В вариантах осуществления рак представляет собой ER-позитивный рак молочной железы, ER-негативный рак молочной железы, PR-позитивный рак молочной железы, PR-негативный рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, HER2-негативный рак молочной железы, BRCA1/2-позитивный рак молочной железы, BRCA1/2-негативный рак или трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы II стадии, III стадии или IV стадии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы IV стадии. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

[00200] В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с помощью способов в соответствии с настоящим изобретением, имеется рак эндометрия ("EC"), или они восприимчивы к нему. Карцинома эндометрия является наиболее распространенной формой рака женского полового тракта, насчитывающей 10–20 случаев на 100000 человеко-лет. Ежегодное число новых случаев рака эндометрия (EC) оценивается в приблизительно 325 тысяч во всем мире. Кроме того, EC является наиболее часто встречающимся раком у женщин с постменопаузой. Приблизительно 53% случаев рака эндометрия приходится на развитые страны. В 2015 году в США было диагностировано примерно 55000 случаев EC, и в настоящее время отсутствуют одобренные нацеленные терапевтические средства для применения при EC. Существует потребность в средствах и схемах, которые обеспечивают улучшение выживаемости при EC на поздней стадии и рецидивирующем EC при назначении 1L и 2L. Согласно прогнозам в 2016 году в США от EC умрет примерно 10170 человек. Наиболее распространенной гистологической формой является эндометриоидная аденокарцинома, составляющая приблизительно 75-80% диагностированных случаев. Другие гистологические формы включают в себя маточные папиллярные серозные (менее 10%), светлоклеточные 4%, слизистые 1%, плоскоклеточные менее 1% и смешанные приблизительно 10%.

[00201] С патогенетической точки зрения EC подразделяется на два различных типа, так называемых типа I и II. Опухоли типа I представляют собой эндометриоидные карциномы (ЕЕС) низкой степени и связанные с эстрогеном, при этом опухоли типа II представляют собой неэндометриоидные (NEEC) (в основном серозные и светлоклеточные) карциномы. Всемирная организация здравоохранения недавно обновила патологическую классификацию EC, признав девять различных подтипов EC, но ЕЕС и серозная карцинома (SC) составляют подавляющее большинство случаев. ЕЕС являются связанными с эстрогеном карциномами, которые возникают у пациентов с перименопаузой, и им предшествуют предраковые поражения (гиперплазия эндометрия/эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия). Микроскопически при ЕЕС низкой степени (ЕЕС 1–2) содержатся трубчатые железы, несколько напоминающие пролиферативный эндометрий, с архитектурной сложностью со слиянием желез и криброзным характером. ЕЕС высокой степени демонстрирует солидный характер роста. Напротив, SC возникает у пациентов с постменопаузой в отсутствие гиперэстрогенизма. Под микроскопом SC демонстрирует толстые, фиброзные или отечные папиллы с заметной

стратификацией опухолевых клеток, клеточным почкованием и анапластическими клетками с крупными эозинофильными цитоплазмами. Подавляющее большинство ЕЕС представляют собой опухоли низкой степени (1 и 2 степени) и связаны с хорошим прогнозом, когда они ограничиваются маткой. ЕЕС 3 степени (ЕЕС3) является агрессивной опухолью с повышенной частотой метастазирования в лимфатические узлы. SC очень агрессивны, не связаны со стимуляцией эстрогенами, в основном возникают у пожилых женщин. ЕЕС 3 и SC считаются опухолями высокой степени злокачественности. SC и ЕЕС3 сравнивали с применением данных программы обзорного наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) с 1988 по 2001 годы. Они представляли 10% и 15% ЕС соответственно, но составляли 39% и 27% случаев смерти от рака соответственно. Разновидности рака эндометрия также можно классифицировать на четыре молекулярные подгруппы: (1) ультрамутированный/POLE-мутантный; (2) гипермутированный MSI+ (например, MSI-H или MSI-L); (3) с малым числом копий/микросателлитно-стабильный (MSS); и (4) с большим числом копий/серозоподобный. Примерно 28% случаев характеризуются высокой MSI. (Murali, *LancetOncol.* (2014)). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия 2L из подгруппы с дефицитом репарации ошибочного спаривания. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой метастатический рак эндометрия. В вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия MSS. В вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия MSI-H.

[00202] В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как плоскоклеточный NSCLC. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого с транслокацией ALK (например, NSCLC с транслокацией ALK). В вариантах осуществления рак представляет собой NSCLC с идентифицированной транслокацией ALK. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой EGFR-мутантный рак легкого (например, EGFR-мутантный NSCLC). В вариантах осуществления рак представляет собой NSCLC с идентифицированной мутацией EGFR.

[00203] В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный (CRC) рак (например, солидную опухоль). В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак на поздней стадии. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак MSI-H. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак MSS. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLE-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLD-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак с высокой TMB.

[00204] В вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому на поздней стадии. В вариантах осуществления меланома представляет собой метастатическую меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому MSI-H. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому MSS. В вариантах осуществления меланома представляет собой POLE-мутантную меланому. В вариантах осуществления

меланома представляет собой POLD-мутантную меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому с высокой TMB.

[00205] В вариантах осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии.

[00206] В вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

[00207] В вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак (например, рецидивирующий гинекологический рак, такой как рецидивирующий эпителиальный рак яичника, рецидивирующий рак фаллопиевой трубы, рецидивирующий первичный рак брюшины или рецидивирующий рак эндометрия).

[00208] Разновидности рака, которые можно лечить с помощью способов, описанных в данном документе, включают рак, связанный с высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB), разновидности рака, которые микросателлитно-стабильными (MSS), разновидности рака, которые характеризуются микросателлитной нестабильностью, разновидности рака, которые имеют статус высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H), разновидности рака, которые имеют статус низкой микросателлитной нестабильности (MSI-L), разновидности рака, связанные с высокой TMB и MSI-H (например, разновидности рака, связанные с высокой TMB и MSI-L или MSS), разновидности рака, характеризующиеся недостаточностью системы репарации при ошибочном спаривании ДНК, разновидности рака, имеющие дефект в гене репарации ошибочного спаривания ДНК, гипермутированные разновидности рака, разновидности рака, имеющие дефицит репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицит гомологичной репарации (“HRD”), разновидности рака, содержащие мутацию в полимеразе-дельта (POLD), а также разновидности рака, содержащие мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE).

[00209] В некоторых вариантах осуществления опухоль, подлежащая лечению, характеризуется микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления опухоль характеризуется статусом высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H). Микросателлитная нестабильность («MSI») представляет собой или предусматривает изменение в ДНК определенных клеток (таких как опухолевые клетки), при котором число повторов микросателлитов (коротких повторяющихся последовательностей ДНК) отличается от числа повторов, которые содержались в ДНК, из которой она произошла. Приблизительно 15% спорадических колоректальных разновидностей рака (CRC) содержат широко распространенные изменения длины микросателлитных (MS) последовательностей, известные как микросателлитная нестабильность (MSI) (Boland and Goel, 2010). Спорадические опухоли CRC MSI демонстрируют уникальные клинико-патологические особенности, в том числе почти диплоидный кариотип, более высокая частота в популяциях более старшего возраста и у женщин и лучший прогноз (de la Chapelle and Hampel, 2010; Popat et al., 2005). MSI также присутствует в других опухолях, таких как рак эндометрия (EC) матки, наиболее распространенная гинекологическое злокачественное новообразование (Duggan et al., 1994). Одна и та же эталонная панель Bethesda, первоначально разработанная для скрининга наследственного генетического нарушения (синдрома Линча) (Umar et al., 2004), в настоящее время применяется для тестирования MSI при CRC и EC. Тем не менее, гены, которые часто служат мишенью MSI в геномах CRC, редко предусматривают события проскальзывания ДНК в геномах EC (Gurin et al., 1999).

[00210] Микросателлитная нестабильность возникает вследствие неспособности исправить ошибки, связанные с репликацией, из-за дефектной системы репарации ошибочного спаривания (MMR) ДНК.

Такая неспособность обеспечивает возможность сохранения мутаций ошибочного спаривания по всему геному, но особенно в областях повторяющейся ДНК, известных как микросателлиты, что приводит к увеличению мутационной нагрузки. Было продемонстрировано, что по меньшей мере некоторые опухоли, для которых характерна MSI-H, проявляют улучшенные ответы на определенные средства, направленные против PD-1 (Le et al., (2015) *N. Engl. J. Med.* 372(26):2509–2520; Westdorp et al., (2016) *Cancer Immunol. Immunother.* 65(10):1249–1259). В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется микросателлитной нестабильностью, представляющей собой высокую микросателлитную нестабильность (например, статусом MSI-H). В некоторых вариантах осуществления рак имеет статус микросателлитной нестабильности, представляющей собой низкую микросателлитную нестабильность (например, MSI-Low). В некоторых вариантах осуществления рак имеет статус микросателлитной нестабильности как микросателлитно-стабильного (например, статус MSS). В некоторых вариантах осуществления статус микросателлитной нестабильности оценивают с помощью анализа на основе секвенирования нового поколения (NGS), анализа на основе иммуногистохимии (ИHC) и/или анализа на основе ПЦР. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью NGS. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью ИHC. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью ПЦР.

[00211] В вариантах осуществления у пациента имеется рак MSI-L.

[00212] В вариантах осуществления у пациента имеется рак MSI-H. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль MSI-H. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой рак эндометрия MSI-H. В вариантах осуществления рак MSI—H представляет собой солидную опухоль. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой метастатическую опухоль. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой рак эндометрия. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой неэндометриальный рак. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой колоректальный рак.

[00213] В вариантах осуществления у пациента имеется рак MSS. В вариантах осуществления рак MSS представляет собой рак эндометрия MSS.

[00214] В вариантах осуществления рак ассоциирован с мутацией POLE (ДНК-полимеразы-эпсилон) (т. е. рак представляет собой POLE-мутантный рак). В вариантах осуществления мутация POLE представляет собой мутацию в экзонуклеазном домене. В вариантах осуществления мутация POLE представляет собой генеративную мутацию. В вариантах осуществления мутация POLE представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах осуществления рак MSI также ассоциирован с мутацией POLE. В вариантах осуществления рак MSS также ассоциирован с мутацией POLE. В вариантах осуществления мутацию POLE идентифицируют с применением секвенирования. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак эндометрия. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичника или рак тонкого кишечника.

[00215] В вариантах осуществления рак ассоциирован с мутацией POLD (ДНК-полимеразы-дельта) (т. е. рак представляет собой POLD-мутантный рак). В вариантах осуществления мутация POLD представляет собой мутацию в экзонуклеазном домене. В вариантах осуществления мутация POLD

представляет собой соматическую мутацию. В вариантах осуществления мутация POLD представляет собой генеративную мутацию. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак идентифицируют с применением секвенирования. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой рак эндометрия. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой рак головного мозга.

[00216] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак с дефицитом репарации ошибочного спаривания.

[00217] В вариантах осуществления рак MMRd представляет собой колоректальный рак.

[00218] Микросателлитная нестабильность может возникать вследствие неспособности исправить ошибки, связанные с репликацией, из-за дефектной системы репарации ошибочного спаривания (MMR) ДНК. Такая неспособность обеспечивает возможность сохранения мутаций ошибочного спаривания по всему геному, но особенно в областях повторяющейся ДНК, известных как микросателлиты, что приводит к увеличению мутационной нагрузки, что может улучшить ответы на определенные средства, направленные против PD-1. Там же. В некоторых вариантах осуществления статус MSI-H оценивают с помощью анализа на основе NGS и/или анализа MSI на основе ПЦР. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью секвенирования следующего поколения. В вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с применением иммуногистохимического (ИHC) тестирования.

[00219] В вариантах осуществления рак (например, рак MMRd) характеризуется высокой мутационной нагрузкой опухоли (т. е. рак представляет собой рак с высокой TMB). В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-H. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-L или MSS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, ассоциированный с высокой TMB. В некоторых родственных вариантах осуществления рак эндометрия ассоциирован с высокой TMB и MSI-H. В некоторых родственных вариантах осуществления рак эндометрия ассоциирован с высокой TMB и MSI-L или MSS. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как плоскоклеточный NSCLC или неплоскоклеточный NSCLC). В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой меланому. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой уротелиальный рак.

[00220] В вариантах осуществления у пациента имеется рак с повышенной экспрессией инфильтрующих опухоль лимфоцитов (TIL), т. е. у пациента имеется рак с высоким содержанием TIL. В вариантах осуществления рак с высоким содержанием TIL представляет собой рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC) или HER2-позитивный рак молочной железы). В вариантах осуществления рак с высоким содержанием TIL представляет собой метастатический рак (например, метастатический рак молочной железы).

[00221] В вариантах осуществления сигнатуры экспрессии генов, связанных с иммунитетом, могут быть предикторами ответа на средство терапии, направленное против PD-1, в случае рака, как описано в настоящем документе. Например, генная панель, которая включает в себя гены, связанные с передачей сигнала IFN- γ , может быть применима при идентификации пациентов, имеющих рак, которые получают пользу от

средства терапии, направленного против PD-1. Иллюстративные генные панели описаны в Ayers et al., *J. Clin. Invest.*, 127(8):2930-2940, 2017. В вариантах осуществления пациент, имеющий рак, характеризуется раком, который представляет собой рак молочной железы (например, TNBC) или рак яичника. В вариантах осуществления пациент, имеющий рак, характеризуется раком, который представляет собой рак мочевого пузыря, рак желудка, рак желчного протока, рак пищевода или плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC). В вариантах осуществления пациент, имеющий рак, характеризуется раком, который представляет собой анальный рак или колоректальный рак.

[00222] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1. В некоторых вариантах осуществления статус PD-L1 является повышенным у пациента или популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления профили мутационной нагрузки и базовой экспрессии генов в архивных или свежих биопсиях, полученных до лечения, оценивают до, во время и/или после лечения с помощью средства на основе антитела к PD-1. В некоторых вариантах осуществления у пациентов оценивают статус и/или экспрессию TIM-3 и/или LAG-3.

[00223] В некоторых вариантах осуществления пациента ранее лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее лечили с помощью одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее лечили с помощью химиотерапии (например, химиотерапии на основе платины). Например, пациент, который получал две линии лечения рака, может быть идентифицирован как 2L пациент, имеющий рак (например, 2L пациент, имеющий NSCLC). В вариантах осуществления пациент получал две линии или более линий лечения рака (например, 2L+ пациент, имеющий рак, такой как 2L+ пациент, имеющий рак эндометрия). В вариантах осуществления пациента ранее лечили с помощью средства терапии, направленного против PD-1. В вариантах осуществления пациент ранее получал по меньшей мере одну линию лечения рака (например, пациент ранее получал по меньшей мере одну линию или по меньшей мере две линии лечения рака). В вариантах осуществления пациент ранее получал по меньшей мере одну линию лечения метастатического рака (например, пациент ранее получал одну или две линии лечения метастатического рака). В вариантах осуществления субъект является неподдающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. В вариантах осуществления субъект является трудно поддающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. В вариантах осуществления способ, описанный в настоящем документе, повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3 (TIM-3)

[00224] Белок Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3 (TIM-3), также известный как клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2), представляет собой Th1-специфический белок клеточной поверхности, который регулирует активацию макрофагов и увеличивает тяжесть экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей. TIM-3 характеризуется высоким уровнем экспрессии на поверхности многих типов иммунных клеток, включая, например, Th1 IFN- γ + клетки, Th17-клетки, клетки естественные киллеры (NK), моноциты и ассоциированные с опухолями дендритные клетки (DC) (см., например, Clayton et al., *J. Immunol.*, 192(2): 782-791 (2014); Jones et al., *J. Exp. Med.*, 205: 2763-2779 (2008); Monney et al., *Nature*, 415: 536-541 (2002); Hastings et al., *Eur. J. Immunol.*, 39: 2492-2501 (2009); Seki et al., *Clin.*

Immunol., 127: 78–88 (2008); Ju et al., *B. J. Hepatol.*, 52: 322–329 (2010); Anderson et al., *Science*, 318: 1141–1143 (2007); Baitsch et al., *PLoS ONE*, 7: e30852 (2012); Ndhlovu et al., *Blood*, 119: 3734–3743 (2012). TIM-3 также на высоком уровне экспрессируется на «истощенных» или ослабленных CD8⁺ Т-клетках при различных хронических вирусных инфекциях (например, HIV, HCV и HBV) и при некоторых типах рака (см., например, McMahan et al., *J. Clin. Invest.*, 120(12): 4546–4557 (2010); Jin et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(33): 14733–14738 (2010); Golden-Mason et al., *J. Virol.*, 83(18): 9122–9130 (2009); Jones et al., *выше*; Fourcade et al., *J. Exp. Med.*, 207(10): 2175–2186 (2010); Sakuishi et al., *J. Exp. Med.*, 207(10): 2187–2194 (2010); Zhou et al., *Blood*, 117(17): 4501–4510 (2011); Ngiow et al., *Cancer Res.*, 71(10): 3540–3551 (2011)).

[00225] Предполагаемые лиганды TIM-3 включают фосфатидилсерин (Nakayama et al., *Blood*, 113: 3821–3830 (2009)), галектин-9 (Zhu et al., *Nat. Immunol.*, 6: 1245–1252 (2005)), белок 1 из группы белков с высокой подвижностью (HMGB1) (Chiba et al., *Nature Immunology*, 13: 832–842 (2012)) и молекулу 1 клеточной адгезии, родственную раково-эмбриональным антигенам (CEACAM1) (Huang et al., *Nature*, 517(7534): 386–90 (2015)).

[00226] Функции TIM-3 заключаются в регуляции различных аспектов иммунного ответа. Взаимодействие TIM-3 и галектина-9 (Gal-9) индуцирует клеточную гибель, а блокировка этого взаимодействия *in vivo* усиливает аутоиммунитет и подавляет толерантность в экспериментальных моделях, что дает все основания предположить, что TIM-3 представляет собой молекулу отрицательной регуляции. В отличие от эффекта в отношении Т-клеток взаимодействие TIM-3 и Gal-9 проявляет противомикробные эффекты за счет стимуляции клиренса внутриклеточных патогенов из макрофагов (см., например, Sakuishi et al., *Trends in Immunology*, 32(8): 345–349 (2011)). *In vivo* супрессия TIM-3, как было показано, повышает патологическую тяжесть экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (Monney et al., *выше*; и Anderson, A. C. and Anderson, D. E., *Curr. Opin. Immunol.*, 18: 665–669 (2006)). Исследования также позволяют предположить, что дисрегуляция пути TIM-3-галектин-9 может играть определенную роль в развитии хронических аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз (Anderson and Anderson, *выше*). TIM-3 стимулирует клиренс апоптотических клеток посредством связывания фосфатидилсерина за счет своей уникальной связывающей щели (см., например, DeKruyff et al., *J. Immunol.*, 184(4): 1918–1930 (2010)).

[00227] Подавление активности TIM-3, например, за счет применения моноклональных антител, в настоящее время исследуется в роли средства иммунотерапии опухолей на основании результатов доклинических испытаний (см., например, Ngiow et al., *Cancer Res.*, 71(21): 1–5 (2011); Guo et al., *Journal of Translational Medicine*, 11: 215 (2013); и Ngiow et al., *Cancer Res.*, 71(21): 6567–6571 (2011)).

[00228] Настоящее изобретение относится к конкретным средствам на основе антитела и связанным с ними способам лечения рака.

Средства на основе антитела к TIM-3

[00229] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, которые включают введение композиций, которые обеспечивают доставку конкретных средств на основе антитела к TIM-3 согласно схемам, которые могут достигать клинической пользы. В настоящем изобретении описаны, по меньшей мере частично, средства на основе антитела к TIM-3 и различные связанные с ними композиции и способы.

[00230] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

SEQ ID NO: 1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGTYYTYYQDSVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSA

SEQ ID NO: 7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGTYYTYYQDSVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSS

[00231] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8.

SEQ ID NO: 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGTKVEIKR

SEQ ID NO: 8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGTKVEIK

[00232] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и/или переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8.

[00233] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит определяющую комплементарность область 1, 2 и/или 3 переменной тяжелой цепи (VH-CDR), содержащую аминокислотные последовательности GFTFSSYDMS (SEQ ID NO: 21), TISGGGTYYTYYQDSVK (SEQ ID NO: 22) и/или MDY (SEQ ID NO: 23) соответственно. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит определяющую комплементарность область 1, 2 и/или 3 переменной легкой цепи (VL-CDR), содержащую аминокислотные последовательности RASQSIRRYLN (SEQ ID NO: 24), GASTLQS (SEQ ID NO: 25) и/или QQSHSAPLT (SEQ ID NO: 26) соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 содержит последовательности VH-CDR под SEQ ID NO: 21, 22 и 23, а также последовательности VL-CDR из SEQ ID NO: 24, 25 и 26. См. таблицу 1.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR) тяжелой и легкой цепи

Антитело	Переменная область	CDR1	CDR2	CDR3
----------	--------------------	------	------	------

Антитело к TIM-3	VH	GFTFSSYDMS (SEQ ID NO: 21)	TISGGGTYYTYQDSVK (SEQ ID NO: 22)	MDY (SEQ ID NO: 23)
Антитело к TIM-3	VL	RASQSIRRYLN (SEQ ID NO: 24)	GASTLQS (SEQ ID NO: 25)	QQSHSAPLT (SEQ ID NO: 26)

[00234] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 представляет собой моноклонального антитела. Конкретные антитела в соответствии с настоящим изобретением связываются с TIM-3 с высокой аффинностью и эффективно нейтрализуют активность TIM-3. В явной форме предусмотрены конкретные последовательности полипептида тяжелой цепи (SEQ ID NO:3) и полипептида легкой цепи (SEQ ID NO:4) антитела.

Полипептид тяжелой цепи антитела к TIM-3 (**SEQ ID NO:3**)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGTYYTYQDSVKG
RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVES
KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQ
KSLSLSLGK

Полипептид легкой цепи антитела к TIM-3 (**SEQ ID NO:4**)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00235] В настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью последовательности, изложенной под SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления отличия последовательности относительно последовательности, изложенной под SEQ ID NO:3, не находятся в пределах CDR. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит все три CDR под SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, который содержит сигнальный пептид, имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:5.

Полипептид тяжелой цепи антитела к TIM-3 с сигнальной последовательностью (**SEQ ID NO:5**)

MEFGLSWLFLVAILKGVQCEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLD
WVSTISGGGTYYTYQDSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSASTKG
PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTK
YTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP

QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQE
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

[00236] В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина представляет собой или содержит полипептид IgG4. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит полипептид IGHG4*01 человека. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит одну или более мутаций в пределах области тяжелой цепи IgG. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит константную область тяжелой цепи IgG4 с одной или более мутациями в константной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит константную область тяжелой цепи IgG4 с одной или более мутациями в шарнирной области. Предполагается, что в некоторых вариантах осуществления мутация в шарнирной области IgG4 может предотвращать обмен половиной молекулы с другими молекулами IgG4. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций в шарнирной области IgG4 могут предусматривать стабилизирующую мутацию с заменой серина на пролин, которая предотвращает обмен половиной молекулы с другими молекулами IgG4. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций в шарнирной области IgG4 могут предусматривать мутацию S228P. См., например, J. Biol. Chem. 2015; 290(9):5462–5469.

[00237] В настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид легкой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид легкой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью последовательности, изложенной под SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления отличия последовательности относительно последовательности, изложенной под SEQ ID NO:4, не находятся в пределах CDR. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид легкой цепи иммуноглобулина содержит все три CDR под SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид легкой цепи иммуноглобулина представляет собой легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид легкой цепи иммуноглобулина содержит полипептид IGKC*01 человека. В некоторых вариантах осуществления полипептид легкой цепи иммуноглобулина содержит сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления полипептид легкой цепи иммуноглобулина, который содержит сигнальный пептид, имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:6.

Полипептид легкой цепи антитела к TIM-3 с сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:6)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPK
LLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPQEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00238] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено средство на основе антитела к TIM-3, содержащее по меньшей мере одну тяжелую цепь иммуноглобулина, имеющую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3, и по меньшей мере одну легкую цепь иммуноглобулина, имеющую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID

NO:4. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит две тяжелые цепи иммуноглобулина, каждая из которых имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:3. В качестве альтернативы или в дополнение, в некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит две легкие цепи иммуноглобулина, каждая из которых имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 имеет формат канонического антитела.

[00239] В некоторых вариантах осуществления предусмотренное средство на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела является гликозилированным и по одному или более сайтам. В некоторых вариантах осуществления гликан связан с Fc-областью посредством атома N. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела гликозилировано по Asn297 (нумерация по Kabat). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая одну или более гликоформ средства на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотренная композиция содержит несколько таких гликоформ, присутствующих в указанных абсолютных и/или относительных количествах. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены композиции, которые могут по существу не содержать одной или более конкретных гликоформ средства на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела, описанного в данном документе.

[00240] В вариантах осуществления связывающим TIM-3 средством является антитело к TIM-3, которое представляет собой TSR-022, предусматривающее гуманизированное моноклональное антитело к TIM-3, содержащее тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO:4. В этом антителе к TIM-3 в качестве каркасных последовательностей применяются ген тяжелой цепи IGHG4*01 человека и ген легкой каппа-цепи IGKC*01 человека. Кроме того, имеется одна точечная мутация с заменой Ser на Pro в шарнирной области тяжелой цепи IgG4 по каноническому положению S228, что соответствует остатку 240 в SEQ ID NO: 5, которая содержит сигнальную последовательность. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что данная точечная мутация служит для стабилизации шарнирной области тяжелой цепи антитела.

[00241] В отношении наблюдаемых дисульфидных связей и гликозилирования представлена дополнительная биофизическая и биохимическая характеристика данного иллюстративного гуманизированного моноклонального антитела к TIM-3. Пептиды, расщепленные с помощью Lys-C и трипсина, тщательно отделяли и выявляли с помощью анализа LC-MS в режиме реального времени. Связи, представляющие собой дисульфидные соединения, подтверждали путем сравнения общих ионных хроматограмм в невозстанавливающих (NR) условиях и восстанавливающих условиях. Дисульфидные связи соответствовали ожидаемому характеру дисульфидных связей у молекулы IgG4. Остатки, вовлеченные в ожидаемые меж- и внутрицепочечные дисульфидные связи, приведены в таблице ниже (таблицы 2, 3 и 4).

Таблица 2 – Ожидаемые остатки, вовлеченные в дисульфидные связи тяжелой цепи иллюстративного средства на основе антитела к TIM-3, имеющей аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 1.

ID цистеинового остатка	Остаток HC mAb к TIM-3 (положение в SEQ ID NO: 1)
I	22

61

ID цистеинового остатка	Остаток HC mAb к TIM-3 (положение в SEQ ID NO: 1)
II	96
III	127
IV	140
V	196
VI	219
VII	222
VIII	254
IX	314
X	360
XI	418

Таблица 3 – Ожидаемые остатки, вовлеченные в дисульфидные связи легкой цепи иллюстративного средства на основе антитела к TIM-3, имеющей аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 2.

ID цистеинового остатка	Остаток LC mAb к TIM-3 (положение в SEQ ID NO: 2)
I	23
II	88
III	134
IV	194
V	214

Таблица 4. Иллюстративные варианты расположения дисульфидных связей в случае антитела к TIM-3

№ дисульфидной связи	Пептиды, содержащие дисульфидные связи	Сайт связи в HC (положение в SEQ ID NO:1)	Сайт связи в LC (положение в SEQ ID NO:2)
DS1	VTITCR=FSGSGSGTDFLTISLQPEDF AVYYCQQSHSAPLTFGGGTK		23 88
DS2	SGTASVVCLLNNFYPR=VYACEVTHQGLSSPVTK		134 194
DS3	SFNRGEC=GPSVFPLAPCSR GEC=GPSVFPLAPCSR	127	214
DS4	LSCAAASGFTFSSYDMSWVR=AEDTA VYYCASMDYWGQGTITVTVSSASTK	22 97	
DS5	STSESTAALGCLVK=TYTCNVDHK STSESTAALGCLVK=TYTCNVDHKPSNTK	140 196	
DS6	YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK=YGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK=YGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPK	219 222	
DS7	TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK =CK	254 314	
DS8	NQVSLTCLVK=WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ K	360 418	

LC: легкая цепь; HC: тяжелая цепь

[00242]

В данном иллюстративном антителе к TIM-3 продемонстрирован занятый сайт N-гликозилирования по остатку аспарагина 290 в домене CH2 каждой тяжелой цепи в последовательности зрелого белка (SEQ ID NO: 1). Полученное в ходе экспрессии N-гликозилирование по этому сайту представляет собой

смесь разновидностей олигосахаридов, как правило, наблюдаемых на IgG, экспрессируемых в культуре клеток млекопитающих, например, ниже показана относительная представленность разновидностей гликанов из препарата данного иллюстративного антитела к TIM-3, культивируемого в клетках яичника китайского хомячка (CHO) (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ гликанов связывающего средства на основе антитела к TIM-3

Вид	Представленность (% от общего числа олигосахаридов)	Описание гликана
G0F	20,1%	Олигосахарид типа агалактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
G1F	41,9%	Олигосахарид типа моногалактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
G2F	29,0%	Олигосахарид типа галактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
G2FS1	3,2%	Олигосахарид типа моносиалированного галактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
G2FS2	1,2%	Олигосахарид типа дисиалированного галактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
M5	0,4%	Олигоманнозный N-связанный олигосахарид, Man ₅ GlcNAc ₂

Связывающие PD-1 средства

[00243] Настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака, которые дополнительно включают введение композиций, которые обеспечивают доставку конкретных связывающих белок запрограммированной смерти 1 (PD-1) средств согласно схемам, которые могут достигать клинической пользы. В настоящем изобретении описаны, по меньшей мере частично, связывающие PD-1 средства (например, средства на основе антитела к PD-1) и различные связанные с ними композиции и способы. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой моноклональное антитело.

[00244] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 17.

SEQ ID NO: 11

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGR
FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSSA

SEQ ID NO: 17

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGR
FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSS

[00245] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 18.

SEQ ID NO: 12

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVITITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSG
TEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKR

SEQ ID NO: 18

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVITITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSG
TEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK

[00246] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 17, и/или переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой или содержит гуманизованное моноклональное антитело (mAb) на основе иммуноглобулина G4 (IgG4). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид IGHG4*01 человека. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит одну или более мутаций в пределах области тяжелой цепи IgG. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит константную область тяжелой цепи IgG4 с одной или более мутациями в константной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит константную область тяжелой цепи IgG4 с одной или более мутациями в шарнирной области. Предполагается, что в некоторых вариантах осуществления мутация в шарнирной области IgG4 может предотвращать обмен половиной молекулы с другими молекулами IgG4. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций в шарнирной области IgG4 могут предусматривать стабилизирующую мутацию с заменой серина на пролин, которая предотвращает обмен половиной молекулы с другими молекулами IgG4. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций в шарнирной области IgG4 могут предусматривать мутацию S228P. См., например, J. Biol. Chem. 2015; 290(9):5462–5469.

[00247] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 13.

SEQ ID NO: 13 – Полипептид тяжелой цепи антитела к PD-1 (последовательности CDR)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY~~Y~~AMDYWGQGT~~T~~TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
LGCLVKDYFPEPVT~~V~~SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV~~T~~VPSSSLG~~T~~KTYTCNV~~D~~HKPSNTKVDKR
VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV~~S~~QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLT~~V~~LHQDWLNGKEYCK~~V~~SNKGLPSSIEK~~T~~ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV~~M~~HEALHNH
YTQKSLSLSLGK

[00248] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 14.

SEQ ID NO: 14 – Полипептид легкой цепи антитела к PD-1 (последовательности CDR)

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVITITCKASQDVGTA~~VA~~WYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSG
TEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00249] В настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:13. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью последовательности, изложенной под SEQ ID NO:13. В некоторых вариантах осуществления отличия последовательности относительно последовательности, изложенной под SEQ ID NO:13, не находятся в пределах CDR. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит все три CDR под SEQ ID NO:13. В некоторых вариантах осуществления полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, который содержит сигнальный пептид, имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:15.

Полипептид тяжелой цепи антитела к PD-1 с сигнальной последовательностью (**SEQ ID NO:15**)

MEFGLSWLFLVAILKGVQCEVQLLES~~GG~~LVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWV
STISGGGSY~~TY~~YQDSVKGRFTISRDN~~SK~~N~~TL~~YLQMN~~SL~~RAEDTAVYYCAS~~PYY~~AMDYWGQGT~~TV~~VSSASTK
GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT~~SV~~WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV~~TV~~PSSSLGTK
TYTCNV~~DH~~KPSNTKVDKR~~VE~~SKYGPPCP~~PC~~PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV~~VS~~QEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK~~TISK~~AKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~TT~~PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[00250] В настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид легкой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:14. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрен выделенный полипептид легкой цепи иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, которая характеризуется по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью последовательности, изложенной под SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления отличия последовательности относительно последовательности, изложенной под SEQ ID NO:14, не находятся в пределах CDR. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид легкой цепи иммуноглобулина содержит все три CDR под SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид легкой цепи иммуноглобулина представляет собой легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный полипептид легкой цепи иммуноглобулина содержит полипептид IGKC*01 человека. В некоторых вариантах осуществления полипептид легкой цепи иммуноглобулина содержит сигнальный пептид.

В некоторых вариантах осуществления полипептид легкой цепи иммуноглобулина, который содержит сигнальный пептид, имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO:16.

Полипептид легкой цепи антитела к PD-1 с сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:16)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSAYVGDRVITITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAP
KLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00251] Под SEQ ID NO: 13 и 14 описано иллюстративное гуманизированное моноклональное антитело к PD-1 (TSR-042), в котором в качестве каркасных последовательностей использованы ген тяжелой цепи IGHG4*01 человека и ген легкой каппа-цепи IGKC*01 человека. Имеется одиночная точечная мутация с заменой Ser на Pro в шарнирной области тяжелой цепи IgG4. Эта мутация находится по каноническому положению S228. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что данная точечная мутация служит для стабилизации шарнирной области тяжелой цепи антитела.

[00252] В настоящем документе представлены дополнительные биофизические и биохимические характеристики данного иллюстративного гуманизированного моноклонального антитела к PD-1, которые соответствуют ожидаемому характеру дисульфидных связей у молекулы IgG4. Остатки, вовлеченные в ожидаемые меж- и внутрицепочечные дисульфидные связи, приведены в таблице ниже (таблицы 6 и 7).

Таблица 6— Ожидаемые остатки, вовлеченные в дисульфидные связи тяжелой цепи иллюстративного средства на основе антитела к PD-1, имеющей аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 13

ID остатка цистеина согласно Edelman ^a	Остаток HC mAb к PD-1 (положение в SEQ ID NO: 13)
I	22
II	96
III	130
IV	143
V	199
VI	222
VII	225
VIII	257
IX	317
X	363
XI	421

Таблица 7 – Ожидаемые остатки, вовлеченные в дисульфидные связи легкой цепи иллюстративного средства на основе антитела к PD-1, имеющей аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 14

ID остатка цистеина согласно Edelman ^a	Остаток LC mAb к PD-1 (положение в SEQ ID NO: 14)
I	23
II	88
III	134

ID остатка цистеина согласно Edelman ^a	Остаток LC mAb к PD-1 (положение в SEQ ID NO: 14)
IV	194
V	214

[00253] В данном иллюстративном антителе к PD-1 продемонстрирован занятый сайт N-гликозилирования по остатку аспарагина 293 в домене CH2 каждой тяжелой цепи в последовательности зрелого белка (SEQ ID NO: 13). Полученное в ходе экспрессии N-гликозилирование по этому сайту представляет собой смесь разновидностей олигосахаридов, как правило, наблюдаемых на IgG, экспрессируемых в культуре клеток млекопитающих, например, ниже показана относительная представленность разновидностей гликанов из препарата данного иллюстративного антитела к PD-1, культивируемого в клетках яичника китайского хомячка (CHO) (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ гликанов связывающего средства на основе антитела к PD-1

Вид	Представленность (% от общего числа олигосахаридов)	Описание гликана
G0	<0,1%	Нефукозилированный олигосахарид типа агалактозилированного двухантенного комплекса
G0F	19,5%	Олигосахарид типа агалактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
G1	0,1%	Нефукозилированный олигосахарид типа моногалактозилированного двухантенного комплекса
G1F	45,6%	Олигосахарид типа моногалактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
G2F	27,4%	Олигосахарид типа галактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием
M5	0,5%	Олигоманнозидированный N-гликан, Man ₅ GlcNAc ₂

[00254] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено средство на основе антитела к PD-1, содержащее по меньшей мере одну тяжелую цепь иммуноглобулина, имеющую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 13, и по меньшей мере одну легкую цепь иммуноглобулина, имеющую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 содержит две тяжелые цепи иммуноглобулина, каждая из которых имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 13. В качестве альтернативы или в дополнение, в некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 содержит две легкие цепи иммуноглобулина, каждая из которых имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 имеет формат канонического антитела.

[00255] В некоторых вариантах осуществления предусмотренное средство на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела имеет структуру, которая включает одну или более дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления одна или более дисульфидных связей представляют собой или включают дисульфидную связь в ожидаемом положении иммуноглобулина IgG4.

[00256] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство гликозилировано по одному или более сайтам. Используемый в данном документе «гликан» означает компонент гликопротеина, представляющий собой сахарный полимер (фрагмент). Термин «гликан» охватывает свободные гликаны, включая гликаны, которые были отщеплены или иным образом высвобождены из гликопротеина. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая одну или более гликоформ средства на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гликан связан с Fc-областью посредством атома N. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство гликозилировано по Asn297 (нумерация по Kabat).

[00257] Используемый в данном документе термин «гликоформа» относится к конкретной форме гликопротеина. То есть, если гликопротеин содержит конкретный полипептид, который потенциально может связываться с различными гликанами или наборами гликанов, то каждая отдельная версия гликопротеина (т. е. когда полипептид связан с конкретным гликаном или набором гликанов) обозначается как «гликоформа». В некоторых вариантах осуществления предусмотренная композиция содержит несколько гликоформ одного или более средств на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела, описанных в данном документе.

[00258] В некоторых вариантах осуществления антагонистическая активность связывающего PD-1 средства в отношении блокирования взаимодействия PD-1/PD-L1 или PD-L2 может быть подтверждена или определена с применением анализа на основании проточной цитометрии, в котором измеряют связывание меченого PD-L1 и PD-L2, экспрессируемого как белки слияния Fc IgG1 мыши (PD-L1 mFc или PD-L2 mFc), с экспрессирующими PD-1 клетками. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство может эффективно блокировать связывание PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2 по сравнению с изотипным контролем IgG4.

[00259] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство может эффективно нейтрализовать активность PD-1 (например, может подавлять связывание PD-1 с PD-L1 и PD-L2). В некоторых вариантах осуществления функциональная антагонистическая активность связывающего PD-1 средства может быть подтверждена или определена с помощью реакции смешанных лимфоцитов (MLR), демонстрирующей усиленное продуцирование интерлейкина (IL)-2 при добавлении связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления анализ с помощью MLR может быть выполнен с использованием первичных человеческих CD4⁺ Т-клеток в качестве респондеров и человеческих дендритных клеток в качестве стимуляторов.

Экспрессия и состав

[00260] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 и/или связывающее PD-1 средство экспрессируется из вектора, содержащего одну или более последовательностей нуклеиновых кислот.

[00261] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, кодируемый нуклеотидной последовательностью, которая содержит SEQ ID NO: 9.

Нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид тяжелой цепи антитела к TIM-3 (SEQ ID NO: 9)

GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCA GCC TCT GGA TTC ACT TTC AGT AGC TAT GAC ATG TCT TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAC TGG GTC TCA ACC ATT AGT GGT GGT GGT ACT TAC ACC TAC TAT CAA GAC AGT GTG AAG GGG CGG TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCC GTA TAT TAC TGT GCG TCC ATG GAC TAC TGG GGG CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA GCA TCC ACC AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCG CTA GCA CCC TGC TCC AGG AGC ACC TCC GAG AGC ACA GCC GCC CTG GGC TGC CTG GTC AAG GAC TAC TTC CCC GAA CCA GTG ACG GTG TCG TGG AAC TCA GGC GCC CTG ACC AGC GGC GTG CAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCC TCA GGA CTC TAC TCC CTC AGC AGC GTG GTG ACC GTG CCC TCC AGC AGC TTG GGC ACG AAG ACC TAC ACC TGC AAC GTA GAT CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG GTG GAC AAG AGA GTT GAG TCC AAA TAT GGT CCC CCA TGC CCA CCA TGC CCA GCA CCT GAG TTC CTG GGG GGA CCA TCA GTC TTC CTG TTC CCC CCA AAA CCC AAG GAC ACT CTC ATG ATC TCC CGG ACC CCT GAG GTC ACG TGC GTG GTG GTG GAC GTG AGC CAG GAA GAC CCC GAG GTC CAG TTC AAC TGG TAC GTG GAT GGC GTG GAG GTG CAT AAT GCC AAG ACA AAG CCG CGG GAG GAG CAG TTC AAC AGC ACG TAC CGT GTG GTC AGC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAG GAC TGG CTG AAC GGC AAG GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAA GGC CTC CCG TCC TCC ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAG CCA CAG GTG TAC ACC CTG CCC CCA TCC CAG GAG GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTC AGC CTG ACC TGC CTG GTC AAA GGC TTC TAC CCC AGC GAC ATC GCC GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACG CCT CCC GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC CTC TAC AGC AGG CTA ACC GTG GAC AAG AGC AGG TGG CAG GAG GGG AAT GTC TTC TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG CAC AAC CAC TAC ACA CAG AAG AGC CTC TCC CTG TCT CTG GGT AAA

[00262] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит полипептид легкой цепи иммуноглобулина, кодируемый нуклеотидной последовательностью, которая содержит SEQ ID NO: 10.

Нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид легкой цепи антитела к TIM-3 (**SEQ ID NO: 10**)

GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG AGC ATT AGG AGG TAT TTA AAT TGG TAT CAC CAG AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC TAT GGT GCA TCC ACC TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGT GGT AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGT CTG CAA CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAA CAG AGT CAC AGT GCC CCC CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGA ACT GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCG CCA TCT GAT GAG CAA TTG AAA TCT GGA ACT GCC TCT GTT GTG TGC CTG CTG AAT AAC TTC TAT CCC AGA GAG GCC AAA GTA CAG TGG AAG GTG GAT AAC GCC CTC CAA TCG GGT AAC TCC CAG GAG AGT GTC ACA GAG CAG GAC AGC AAG GAC AGC ACC TAC AGC CTC AGC AGC ACC CTG ACG CTG AGC AAA GCA GAC TAC GAG AAA CAC AAA GTC TAC GCC TGC GAA GTC ACC CAT CAG GGC CTC AGC TCG CCC GTC ACA AAG AGC TTC AAC AGG GGA GAG TGT

[00263] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, кодируемый нуклеотидной последовательностью, которая содержит SEQ ID NO: 19.

SEQ ID NO: 19 – Нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина связывающего PD-1 средства

GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA
CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACT TTC AGT AGC TAT GAC ATG TCT TGG GTC CGC CAG GCT
CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTC TCA ACC ATT AGT GGT GGT GGT AGT TAC ACC TAC TAT CAA
GAC AGT GTG AAG GGG CGG TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG
CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCC GTA TAT TAC TGT GCG TCC CCT TAC TAT GCT
ATG GAC TAC TGG GGG CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA GCA TCC ACC AAG GGC CCA
TCG GTC TTC CCG CTA GCA CCC TGC TCC AGG AGC ACC TCC GAG AGC ACA GCC GCC CTG GGC TGC
CTG GTC AAG GAC TAC TTC CCC GAA CCA GTG ACG GTG TCG TGG AAC TCA GGC GCC CTG ACC AGC
GGC GTG CAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCC TCA GGA CTC TAC TCC CTC AGC AGC GTG GTG
ACC GTG CCC TCC AGC AGC TTG GGC ACG AAG ACC TAC ACC TGC AAC GTA GAT CAC AAG CCC
AGC AAC ACC AAG GTG GAC AAG AGA GTT GAG TCC AAA TAT GGT CCC CCA TGC CCA CCA TGC
CCA GCA CCT GAG TTC CTG GGG GGA CCA TCA GTC TTC CTG TTC CCC CCA AAA CCC AAG GAC ACT
CTC ATG ATC TCC CGG ACC CCT GAG GTC ACG TGC GTG GTG GTG GAC GTG AGC CAG GAA GAC CCC
GAG GTC CAG TTC AAC TGG TAC GTG GAT GGC GTG GAG GTG CAT AAT GCC AAG ACA AAG CCG
CGG GAG GAG CAG TTC AAC AGC ACG TAC CGT GTG GTC AGC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAG
GAC TGG CTG AAC GGC AAG GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAA GGC CTC CCG TCC TCC
ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAG CCA CAG GTG TAC ACC CTG
CCC CCA TCC CAG GAG GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTC AGC CTG ACC TGC CTG GTC AAA GGC
TTC TAC CCC AGC GAC ATC GCC GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC TAC
AAG ACC ACG CCT CCC GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC CTC TAC AGC AGG CTA ACC GTG
GAC AAG AGC AGG TGG CAG GAG GGG AAT GTC TTC TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG
CAC AAC CAC TAC ACA CAG AAG AGC CTC TCC CTG TCT CTG GGT AAA

[00264] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид легкой цепи иммуноглобулина, кодируемый нуклеотидной последовательностью, которая содержит SEQ ID NO: 20.

SEQ ID NO: 20 – Нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид легкой цепи иммуноглобулина связывающего PD-1 средства

GAC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TTC CTG TCT GCA TAT GTA GGA GAC AGA GTC
ACC ATC ACT TGC AAG GCC AGT CAG GAT GTG GGT ACT GCT GTA GCC TGG TAT CAG CAA AAA CCA
GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC TAT TGG GCA TCC ACC CTG CAC ACT GGG GTC CCA TCA AGG
TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAA TTC ACT CTC ACA ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT
TTT GCA ACT TAT TAC TGT CAG CAT TAT AGC AGC TAT CCG TGG ACG TTT GGC CAG GGG ACC AAG
CTG GAG ATC AAA CGG ACT GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCG CCA TCT GAT GAG CAA
TTG AAA TCT GGA ACT GCC TCT GTT GTG TGC CTG CTG AAT AAC TTC TAT CCC AGA GAG GCC AAA
GTA CAG TGG AAG GTG GAT AAC GCC CTC CAA TCG GGT AAC TCC CAG GAG AGT GTC ACA GAG

CAG GAC AGC AAG GAC AGC ACC TAC AGC CTC AGC AGC ACC CTG ACG CTG AGC AAA GCA GAC
TAC GAG AAA CAC AAA GTC TAC GCC TGC GAA GTC ACC CAT CAG GGC CTC AGC TCG CCC GTC
ACA AAG AGC TTC AAC AGG GGA GAG TGT

[00265] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 и/или связывающее PD-1 средство экспрессируется из вектора, содержащего одну или более последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих полипептид варибельного домена тяжелой цепи иммуноглобулина и/или полипептид варибельного домена легкой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 и/или связывающее PD-1 средство экспрессируется из вектора, содержащего одну или более последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина и/или полипептид легкой цепи иммуноглобулина. Вектором может быть, например, плаزمид, эписома, космид, вирусный вектор (например, ретровирусный или аденовирусный) или фаг. Подходящие векторы и способы их получения хорошо известны в уровне техники (см., например, Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), и Ausubel et al, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates и John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)).

[00266] В некоторых вариантах осуществления вектор(векторы) для экспрессии средства на основе антитела к TIM-3 и/или связывающего PD-1 средства дополнительно содержит(содержат) последовательности регуляции экспрессии, такие как промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования, терминаторы транскрипции, участки внутренней посадки рибосомы (IRES) и т. п., которые обеспечивают экспрессию кодирующей последовательности в клетке-хозяине. Иллюстративные последовательности регуляции экспрессии известны из уровня техники и описаны, например, в Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990).

[00267] Вектор(-ы), содержащий(-ие) нуклеиновую кислоту(-ы), кодирующую(-ие) средство на основе антитела к TIM-3 и/или связывающее PD-1 средство в соответствии с настоящим изобретением, может(могут) быть введен(-ы) в клетку-хозяина, способную экспрессировать кодируемые этой нуклеиновой кислотой полипептиды, включая любую подходящую прокариотическую или эукариотическую клетку. Некоторые предпочтительные качества клеток-хозяев включают в себя легкий и стабильный рост, достаточно быструю скорость роста, наличие хорошо охарактеризованных систем экспрессии и/или легкую/эффективную трансформацию или трансфекцию.

[00268] В некоторых вариантах осуществления применяют клетки млекопитающих. Из уровня техники известен ряд подходящих клеток-хозяев, представляющих собой клетки млекопитающих, и многие из них доступны из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, Виргиния). Примеры подходящих клеток млекопитающих включают без ограничения клетки яичника китайского хомячка (CHO) (№ в ATCC CCL61), клетки CHO DHFR (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 4216–4220 (1980)), клетки эмбриональной почки человека (HEK) 293 или клетки 293T (№ в ATCC CRL1573) и клетки 3T3 (№ в ATCC CCL92). Другими подходящими линиями клеток млекопитающих являются линии клеток обезьяны COS-1 (№ в ATCC CRL1650) и линии клеток COS-7 (№ в ATCC CRL1651), а также линия клеток CV-1 (№ в ATCC CCL70).

[00269] Дополнительные иллюстративные клетки-хозяева, представляющие собой клетки млекопитающих, включают линии клеток приматов и линии клеток грызунов, в том числе линии

трансформированных клеток. Подходящими являются также нормальные диплоидные клетки, штаммы клеток, происходящие из культуры *in vitro* первичной ткани, а также первичные эксплантаты. Другие подходящие линии клеток млекопитающих включают без ограничения клетки нейробластомы мыши N2A, HeLa, клетки мыши L-929 и линии клеток хомячка ВНК или HaK, все из которых доступны от ATCC. Способы отбора подходящих клеток-хозяев, представляющих собой клетки млекопитающих, и способы трансформации, культивирования, амплификации, скрининга и очистки клеток известны из уровня техники.

[00270] В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой клетку человека. Например, клеткой млекопитающего может быть линия лимфоидных клеток человека или линия клеток, происходящих из лимфоидных клеток, такая как линия клеток, происходящая из пре-B-лимфоцитов. Примеры линий лимфоидных клеток человека включают без ограничения клетки RAMOS (CRL-1596), Daudi (CCL-213), EB-3 (CCL-85), DT40 (CRL-2111), 18-81 (Jack et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 1581-1585 (1988)), клетки Raji (CCL-86) и их производные.

[00271] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 составлено в виде фармацевтической композиции, содержащей одно или комбинацию моноклональных антител или их антигенсвязывающей части(частей), составленных с фармацевтически приемлемым носителем. Средство на основе антитела к TIM-3 может быть составлено отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами (например, в качестве адъюванта). Например, средство на основе антитела к TIM-3 может быть введено в комбинации с другими средствами для лечения или предупреждения заболеваний, раскрытых в настоящем документе (например, рака).

[00272] Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъектируемых композиций может быть достигнута с помощью включения в композицию средства, которое обеспечивает задержку абсорбции, например, моностеаратных солей и желатина.

[00273] Стерильные инъектируемые растворы могут быть получены путем введения активного соединения в нужном количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизационной микрофильтрацией. Как правило, дисперсии получают при помощи введения активного соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъектируемых растворов предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и сушка вымораживанием (лиофилизация), которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[00274] В некоторых вариантах осуществления терапевтическую композицию составляют в виде стерильной жидкости. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит видимых частиц. В некоторых вариантах осуществления композицию составляют в буфере. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 хранят при 2-8°C. В некоторых вариантах осуществления лекарственный продукт в соответствии с настоящим изобретением не содержит консервантов.

Общий протокол

[00275] Как описано в настоящем документе, представленные способы включают введение средства на основе антитела к TIM-3 пациенту, субъекту или популяции субъектов (например, согласно схеме, которая обеспечивает достижение клинической пользы).

[00276] Предусмотренные способы могут обеспечивать различные преимущества (например, клиническую пользу). В вариантах осуществления способ, описанный в настоящем документе, обеспечивает достижение клинической пользы. В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания (SD). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой частичный ответ (PR). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ (CR).

[00277] В вариантах осуществления комбинированное средство терапии обеспечивает достижение клинической пользы в отношении каждого средства терапии, вводимого пациенту. Например, субъект может быть неподдающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1, или субъект может быть трудно поддающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. В вариантах осуществления способ, описанный в настоящем документе, повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. Таким образом, в вариантах осуществления преимущество комбинированного средства терапии, предусматривающего введение ингибитора TIM-3 (например, любого антитела к TIM-3, описанного в настоящем документе) и ингибитора PD-1 (например, любого антитела к PD-1, описанного в настоящем документе) заключается в достижении клинической пользы с помощью ингибитора PD-1 (например, любого антитела к PD-1, описанного в настоящем документе) или в улучшении в отношении клинической пользы.

[00278] В вариантах осуществления пациентом или субъектом является животное. В вариантах осуществления пациентом или субъектом является человек.

[00279] В вариантах осуществления введение средства на основе антитела к TIM-3 является парентеральным введением. В вариантах осуществления парентеральным введением является внутривенное введение. В вариантах осуществления внутривенное введение является внутривенной инфузией.

[00280] В некоторых вариантах осуществления схема предусматривает по меньшей мере одну парентеральную дозу средства на основе антитела к TIM-3. В некоторых вариантах осуществления схема предусматривает множество парентеральных доз.

[00281] В некоторых вариантах осуществления парентеральная доза представляет собой количество средства на основе антитела к TIM-3, которое находится в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 5000 мг (например, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг,

приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 3000 мг, приблизительно 4000 мг, приблизительно 5000 мг или диапазон, определяемый любыми двумя из вышеуказанных значений). В некоторых вариантах осуществления парентеральная доза средства на основе антитела к TIM-3 составляет 500 мг или 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления парентеральная доза средства на основе антитела к TIM-3 составляет приблизительно 100 мг, приблизительно 300 мг или приблизительно 1200 мг.

[00282] В некоторых вариантах осуществления доза представляет собой количество относительно массы тела. В некоторых вариантах осуществления парентеральная доза средства на основе антитела к TIM-3 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг до 100 мг/кг массы тела животного или человека; однако дозы выше или ниже данного иллюстративного диапазона попадают в объем настоящего изобретения. Доза (например, ежедневная парентеральная доза) может составлять от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг общей массы тела (например, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или диапазон, определяемый любыми двумя из вышеуказанных значений).

[00283] В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят пациенту в дозе 0,1, 1, 3 или 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 0,1, 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 0,1, 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 0,1, 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели.

[00284] В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят пациенту в дозе от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг (например, от 200 до 500 мг). В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг (например, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг) каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг (например, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг) каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг (например, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг) каждые четыре недели.

[00285] В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, вводят пациенту в дозе от приблизительно 800 до приблизительно 1500 мг (например, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг). В некоторых вариантах осуществления композицию, которая доставляет средство на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу от приблизительно 800 до приблизительно 1500 мг (например, 800 мг, 900 мг,

1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг) мг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая доставляет средство на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу от приблизительно 800 до приблизительно 1500 мг (например, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг) каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления композицию, которая доставляет средство на основе антитела к TIM-3, вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу от приблизительно 800 до приблизительно 1500 мг (например, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг) каждые восемь недель.

[00286] В вариантах осуществления доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 1 мг/кг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00287] В вариантах осуществления доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 3 мг/кг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная

инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00288]

В вариантах осуществления доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 10 мг/кг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00289]

В вариантах осуществления доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 100 - 1500 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на

основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в неделю (Q1W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00290]

В вариантах осуществления доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 100 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах

осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00291] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 200 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00292] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 300 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например,

внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00293] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 400 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00294] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 500 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00295] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 600 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для

комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00296] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 700 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00297] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 800 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например,

внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00298] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 900 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00299] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 1000 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00300] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 1100 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3

(например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00301] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 1200 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00302] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 1300 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В

вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00303] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 1400 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере

приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00304] В любом из способов, описанных в настоящем документе, доза (например, терапевтически эффективная доза, доза вводимая посредством композиции, которая обеспечивает доставку средства на основе антитела к TIM-3, или парентеральная доза) составляет приблизительно 1500 мг ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в две недели (Q2W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в три недели (Q3W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в четыре недели (Q4W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в пять недель (Q5W). В вариантах осуществления введение дозы (например, внутривенное введение, такое как внутривенная инфузия) осуществляют один раз в шесть недель (Q6W). В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенным. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) является внутривенной инфузией. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для монотерапии. В вариантах осуществления введение ингибитора TIM-3 (например, средства на основе антитела к TIM-3) предназначено для комбинированного средства терапии (например, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1, таким как TSR-042). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой средство на основе антитела к TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:3, и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% совокупной идентичностью SEQ ID NO:4.

[00305] Терапевтическую или профилактическую эффективность можно отслеживать путем проведения периодической оценки получающих лечение пациентов. В случае повторных введений в течение нескольких дней или более в зависимости от состояния лечение можно повторять до проявления требуемого подавления симптомов заболевания. Однако могут быть применимы и другие схемы введения доз, и эти схемы попадают в объем настоящего изобретения. Требуемая дозировка может доставляться за счет однократного болюсного введения композиции, нескольких болюсных введений композиции или непрерывного инфузионного введения композиции.

[00306] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят пациенту или популяции субъектов, которые продемонстрировали ответ на предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция субъектов продемонстрировали ответ на предшествующую противораковую терапию.

[00307] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят пациенту или популяции субъектов, которые продемонстрировали отсутствие ответа на предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция субъектов не получали или не демонстрировали ответ на предшествующую противораковую терапию.

[00308] В вариантах осуществления субъект является неподдающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. В вариантах осуществления субъект является трудно поддающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. В вариантах осуществления способ, описанный в настоящем документе, повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

[00309] В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более дополнительными средствами терапии (например, средствами терапии, описанными в настоящем документе). Таким образом, субъекта лечат с помощью средства на основе антитела к TIM-3 и вводят одно или более дополнительных средств терапии субъекту, за счет чего субъект получает каждое средство терапии.

[00310] В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой хирургическое вмешательство. В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой радиотерапию. В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой химиотерапию. В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой иммунотерапию.

[00311] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в качестве монотерапии.

[00312] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в комбинированном средстве терапии. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в комбинации с другим методом лечения (например, с одним или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в комбинации с хирургическим вмешательством. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в комбинации с радиотерапией. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в комбинации с химиотерапией. В вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в комбинации с иммунотерапией.

[00313] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим средством, таким как, например, другое средство на основе антитела (например, средство на основе антитела, которое связывается с PD-1) и/или химиотерапевтическим средством (например, нирапарибом). В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят до, во время или после введения дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят до, во время или после введения химиотерапевтического средства (например, нирапариба).

[00314] Средство на основе антитела к TIM-3 может быть введено отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами (например, в качестве адъюванта). Например, средство на основе антитела к TIM-3 может быть введено в комбинации с другими средствами для лечения или предупреждения

заболеваний, раскрытых в настоящем документе (например, рака). В связи с этим средство на основе антитела к TIM-3 можно применять в комбинации с по меньшей мере одним другим противораковым средством, включая, например, любое химиотерапевтическое средство, известное из уровня техники; ионизирующее излучение; низкомолекулярные противораковые средства; противораковые вакцины; биологические средства терапии (например, другие моноклональные антитела, противораковые вирусы, средство генной терапии и адоптивный перенос Т-клеток) и/или хирургическое вмешательство.

[00315] Введение средства на основе антитела к TIM-3 одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим средством называют в настоящем документе “комбинированным средством терапии”. В случае комбинированного средства терапии средство на основе антитела к TIM-3 можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения дополнительного терапевтического средства субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 и дополнительное терапевтическое средство вводят с интервалом в 1 минуту, с интервалом 10 минут, с интервалом 30 минут, с интервалом менее 1 часа, с интервалом от 1 часа до 2 часов, с интервалом от 2 часов до 3 часов, с интервалом от 3 часов до 4 часов, с интервалом от 4 до 5 часов, с интервалом от 5 до 6 часов, с интервалом от 6 до 7 часов, с интервалом от 7 до 8 часов, с интервалом от 8 до 9 часов, с интервалом от 9 до 10 часов, с интервалом от 10 до 11 часов, с интервалом от 11 часов до 12 часов, с интервалом не более 24 часа или с интервалом не более 48 часов.

Ингибиторы PARP

[00316] В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP).

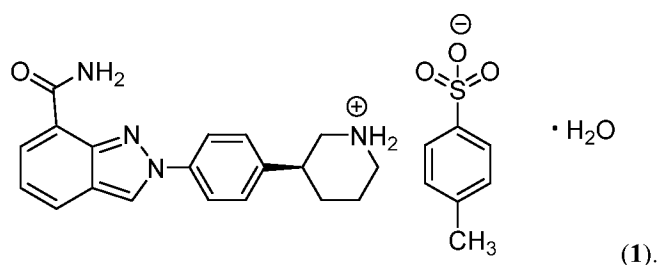
[00317] В вариантах осуществления ингибитор PARP ингибирует PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В родственных вариантах осуществления средство представляет собой ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгат моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариб (ZELULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариб (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариб (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ол и его соли или производные. В некоторых связанных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб или их соли или производные. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой олапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой рукапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой талазопариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой велипариб или его соль или производное.

[00318] Нирапариб, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин,

представляет собой доступный при пероральном приеме сильный ингибитор поли(аденозиндифосфат[ADP]-рибоза)полимеразы (PARP)-1 и -2. См. WO 2008/084261 (опубликованную 17 июля 2008 года), WO 2009/087381 (опубликованную 16 июля 2009 года) и PCT/US17/40039 (поданную 29 июня 2017 года), каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. Нирапариб может быть получен в соответствии со схемой 1 из WO 2008/084261.

[00319] В некоторых вариантах осуществления нирапариб может быть получен в виде фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такие формы соли могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получен в форме гидрата.

[00320] В определенных вариантах осуществления нирапариб получен в форме тозилатной соли. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получен в форме моногидрата тозилата. Молекулярная структура моногидратной соли тозилата нирапариба показана ниже:



[00321] Нирапариб является сильным и селективным ингибитором PARP-1 и PARP-2 с концентрацией, обеспечивающей 50% подавление от контроля (IC_{50}) = 3,8 и 2,1 нМ соответственно, и его селективность является в по меньшей мере 100 раз выше по сравнению с другими представителями семейства PARP. Нирапариб подавляет активность PARP, стимулированную в результате повреждения ДНК, вызванного добавлением перекиси водорода, в различных линиях клеток при IC_{50} и концентрации, обеспечивающей 90% подавление от контроля (IC_{90}), составляющими приблизительно 4 и 50 нМ соответственно.

[00322] В вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба). В вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба). В вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба).

Ингибиторы контрольной точки

[00323] В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой иммунотерапию. В вариантах осуществления иммунотерапия предусматривает введение одного или более

дополнительных ингибиторов иммунной контрольной точки (например, введение одного, двух, трех, четырех или более дополнительных ингибиторов иммунной контрольной точки).

[00324] Иллюстративные мишени для подавления иммунной контрольной точки включают в себя: PD-1 (например, подавление с помощью средств терапии, направленных против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (например, LAG-3), CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GALS, аденозин, TGFR (например, TGFR бета), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO и CSF1R. Следовательно, средства, которые подавляют любую из этих молекул, можно применять в комбинации со средством терапии на основе антитела к TIM-3, описанным в настоящем документе.

[00325] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является средство, которое подавляет PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIGIT, IDO или CSF1R.

[00326] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор PD-1. В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-1 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-L1 или PD-L2 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, TSR-042, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемипламб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104 или GLS-010 или любое из антител к PD-1, раскрытых в WO2014/179664. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает введение дозы приблизительно 500 мг каждые 3 недели в виде четырех доз с последующим введением по меньшей мере одной дозы приблизительно 1000 мг каждые шесть недель после четвертой дозы приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные дозы приблизительно 1000 мг вводят каждые шесть недель после первой дозы приблизительно 1000 мг до тех пор, пока не прекратится достижение дальнейшей клинической пользы. В некоторых конкретных вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, TSR-042) вводят согласно схеме введения дозы, которая предусматривает 500 мг на протяжении 4 циклов Q3W, а затем 1000 мг Q6W.

[00327] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CTLA-4 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой связывающее CTLA-4 средство. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб (Yervoy), AGEN1884 или тремелиумаб.

[00328] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор LAG-3 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой связывающее LAG-3 средство. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является IMP321, BMS-986016, GSK2831781, Novartis LAG525 или ингибитор LAG-3, описанный в WO 2016/126858, WO 2017/019894 или WO 2015/138920, каждая из которых включена в настоящий документ с помощью ссылки во всей своей полноте.

[00329] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор TIGIT (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой связывающее TIGIT средство. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является MTIG7192A, BMS-986207 или OMP-31M32.

[00330] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор IDO. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой связывающее IDO средство. В вариантах осуществления ингибитором IDO является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00331] В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CSF1R. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой связывающее CSF1R средство. В вариантах осуществления ингибитором CSF1R является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00332] В вариантах осуществления способ включает введение ингибитора TIM-3 с по меньшей мере двумя ингибиторами иммунной контрольной точки. В вариантах осуществления способ включает введение третьего ингибитора контрольной точки. В вариантах осуществления способ включает введение ингибитора TIM-3 с ингибитором PD-1 и ингибитором LAG-3, в результате чего субъект получает все три из указанных. В вариантах осуществления способ включает введение ингибитора TIM-3 с ингибитором PD-1, ингибитором LAG-3 и ингибитором CTLA-4, в результате чего субъект получает все четыре из указанных.

[00333] В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводили или будут вводить средство, которое подавляет поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP), в результате чего субъект получает лечение с помощью ингибитора TIM-3 и ингибитора PARP.

[00334] В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят или будут вводить один или более ингибиторов иммунной контрольной точки (например, ингибитор PD-1 и/или ингибитор LAG-3), в результате чего субъект получает лечение с помощью ингибитора TIM-3, ингибитора PARP (например, нирапариба) и одного или более ингибиторов иммунной контрольной точки. В вариантах осуществления субъекту вводят ингибитор TIM-3, ингибитор PD-1 (например, TSR-042) и ингибитор PARP (например, нирапариб). В вариантах осуществления субъекту вводят ингибитор TIM-3, ингибитор PD-1 (например, TSR-042), ингибитор LAG-3 и ингибитор PARP (например, нирапариб).

[00335] Для пациенток детородного возраста предпочтительно, чтобы пациентка характеризовалась отрицательным тестом на беременность с использованием сыворотки крови в течение периода 72 часов до даты введения первой дозы средства на основе антитела к TIM-3. Также предпочтительно, чтобы пациентки детородного возраста и пациенты мужского пола соглашались применять 2 подходящих способа контрацепции со своим партнером. В некоторых вариантах осуществления пациент соглашается применять 2 подходящих метода контрацепции, начиная со скринингового визита через 150 дней после введения последней дозы исследуемого средства терапии.

[00336] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение одной или более композиций, которые обеспечивают доставку средства на основе антитела к TIM-3 в комбинации с ингибитором PD-1 (например, связывающим PD-1 средством, таким как антитело к PD-1). **На фигуре 1** представлена иллюстративная схема комбинации антител к TIM-3 и к PD-1 с целью повышения противоопухолевой эффективности. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов получает комбинированное средство терапии, которое предусматривает введение средства на основе антитела к TIM-3 и связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-1 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, TSR-042, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемиплимаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, AMP-514/MEDI-0680, AGEN-2034, CS1001, TSR-042, Sym-021, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), AK 104 или GLS-010 или их производные. В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-L1 или PD-L2 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитором PD-1 является связывающее PD-L1 или PD-L2 средство, такое как дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301 или миламолекула к PD-L1 или их производные.

[00337] В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов получает комбинированное средство терапии, которое предусматривает введение средства на основе антитела к TIM-3, содержащего вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь иммуноглобулина,

аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

[00338] В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов получает комбинированное средство терапии, которое предусматривает введение связывающего PD-1 средства, содержащего вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления, предусматривающих комбинации, связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 13, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 14.

[00339] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 (например, антитело к TIM-3) вводят в дозе 0,1, 1, 3 или 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 0,1, 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели.

[00340] В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в фиксированной дозе в диапазоне от 200 мг до 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят в фиксированной дозе в диапазоне от 300 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к TIM-3 вводят согласно схеме, которая предусматривает фиксированную дозу каждые четыре недели.

[00341] В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят в дозе приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) в дозе приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 500 мг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 500 мг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 500 мг каждые

четыре недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу приблизительно 1000 мг каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает первую дозу приблизительно 500 мг каждые три недели (Q3W) в течение первых 2-6 (например, первых 2, 3, 4, 5 или 6) циклов введения дозы и вторую дозу приблизительно 1000 мг каждые шесть недель (Q6W) до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания, нежелательных эффектов или согласно решению врача). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1, такое как TSR-042) вводят согласно схеме, которая предусматривает первую дозу приблизительно 500 мг каждые три недели (Q3W) в течение первых четырех циклов введения дозы и вторую дозу приблизительно 1000 мг каждые шесть недель (Q6W) до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания, нежелательных эффектов или согласно решению врача). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой антитело к PD-1. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой TSR-042.

[00342] В некоторых способах средство на основе антитела к TIM-3 можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения связывающего PD-1 средства субъекту, нуждающемуся в этом.

Измерение ответа опухоли

[00343] В некоторых вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ («CR»), частичный ответ («PR») или стабилизацию заболевания («SD»). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере SD. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают SD. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают SD.

[00344] В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST.

[00345] В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли можно измерить, например, с помощью руководств RECIST v 1.1. Руководства предоставлены в E.A. Eisenhauer, *et al.*, “New response

evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.),” *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009), который включен посредством ссылки во всей своей полноте. Согласно руководствам требуется изначальная оценка общей опухолевой нагрузки на исходном уровне, которую используются в качестве сравнительной для последующих измерений. Опухоли можно измерять с применением любой системы визуализации, известной из уровня техники, например, с помощью СТ-сканирования или рентгенографии. Поддающиеся измерению заболевания определяют по наличию по меньшей мере одного поддающегося измерению очага. В исследованиях, где первичной конечной точкой является прогрессирование опухоли (либо период времени до прогрессирования, либо доля с прогрессированием за фиксированный период времени), в протоколе должно указываться, ограничен ли допуск пациентов с поддающимся измерению заболеванием или же пригодны только пациенты, у которых имеется неподдающееся измерению заболевание.

[00346] Если на исходном уровне присутствует более чем один поддающийся измерению очаг, все очаги вплоть до максимум пяти очагов в целом (и максимум двух очагов на орган), представляющие все пораженные органы, должны быть идентифицированы как целевые очаги, и они будут регистрироваться и измеряться на исходном уровне (это означает, что в тех случаях, когда у пациентов имеется только один или два пораженных участка органа, то соответственно могут быть зарегистрированы максимум два и четыре очага).

[00347] Целевые очаги следует выбирать с учетом их размера (очаги с наибольшим диаметром), они должны быть репрезентативными для всех пораженных органов, но, кроме того, должны быть таковыми, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям.

[00348] Лимфатические узлы заслуживают особого внимания, поскольку они представляют собой нормальные анатомические структуры, которые могут быть видны при визуализации, даже если они не поражены опухолью. Патологические узлы, которые определяются как поддающиеся измерению и могут быть идентифицированы как целевые очаги, должны удовлетворять критерию короткой оси P15 мм при СТ-сканировании. Только короткая ось этих узлов будет учитываться в суммарном значении на исходном уровне. Короткая ось узла представляет собой диаметр, обычно используемый рентгенологами, чтобы судить о том, поражен ли узел солидной опухолью. Размер узла обычно указывают по двум измерениям в плоскости, в которой получено изображение (для СТ-сканирования это почти всегда осевая плоскость; для MRI плоскость для обнаружения объекта может быть осевой, саггитальной или фронтальной). Меньшая из этих измеряемых показателей представляет собой короткую ось.

[00349] Например, узел брюшной полости, который регистрируют с размерами 20 × 30 мм, имеет короткую ось 20 мм и считается злокачественным поддающимся измерению узлом. В этом примере 20 мм должно быть записано как измерение узла. Все другие патологические узлы (с короткой осью P10 мм, но <15 мм) должны рассматриваться как нецелевые очаги. Узлы с короткой осью <10 мм рассматриваются как непатологические и не должны регистрироваться или отслеживаться.

[00350] Сумму диаметров (наибольших для не узловых очагов, коротких осей для узловых очагов) для всех целевых очагов будут рассчитывать и записывать как сумму диаметров на исходном уровне. Если лимфатические узлы подлежат включению в сумму, то, как отмечено выше, в сумму добавляют только короткую ось. Сумму диаметров на исходном уровне будут использовать в качестве эталона для дальнейшего

определения характеристик любой объективной регрессии опухоли в поддающихся измерению параметрах заболевания.

[00351] Все другие очаги (или участки заболевания), в том числе патологические лимфатические узлы, необходимо идентифицировать как нецелевые очаги и также регистрировать на исходном уровне. Измерения не требуются, и эти очаги описывают как следующее: «присутствующие», «отсутствующие» или, в редких случаях, «явное прогрессирование». Кроме того, множественные нецелевые очаги, вовлекающие один и тот же орган, можно записывать в виде одной позиции в индивидуальной регистрационной карте (например, «множественные увеличенные лимфатические узлы таза» или «множественные метастазы в печени»).

[00352] В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли можно измерить с помощью, например, связанных с иммунной системой руководств RECIST (irRECIST), которые включают в себя связанные с иммунной системой критерии ответа (irRC). В irRC измеряются измеряемые поражения, которые характеризуются по меньшей мере одним измерением с минимальным размером 10 мм (при наибольшем диаметре при CT- или MRI-сканировании) для узловых поражений, и превышающим или равным 15 мм для узловых поражений, или по меньшей мере 20 мм при рентгенограмме грудной клетки.

[00353] В некоторых вариантах осуществления связанные с иммунной системой критерии ответа включают в себя CR (полное исчезновение всех поражений (измеряемых или нет и отсутствие новых поражений)); PR (снижение опухолевой нагрузки на 50% и больше относительно исходного уровня); SD (несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD) или PD (увеличение опухолевой нагрузки на 25% или больше относительно самого низкого уровня). Подробное описание irRECIST можно найти в Bohnsack et al., (2014) ESMO, ABSTRACT 4958, и Nishino et al., (2013) *Clin. Cancer Res.* 19(14): 3936-43.

[00354] В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен либо с помощью irRECIST, либо с помощью RECIST версии 1.1. В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен как с помощью irRECIST, так и с помощью RECIST версии 1.1.

Фармакокинетика

[00355] Фармакокинетические данные можно получить с помощью методик, известных из уровня техники. Из-за неизбежного колебания фармакокинетических и фармакодинамических параметров метаболизма лекарственных средств у субъектов-людей соответствующие компоненты фармакокинетического и фармакодинамического профиля, описывающие конкретную композицию, могут варьироваться. Как правило, в основе фармакокинетических и фармакодинамических профилей лежит определение средних значений параметров в группе субъектов. Группа субъектов включает любое разумное число субъектов, подходящее для определения репрезентативного среднего значения, например, 5 субъектов, 10 субъектов, 16 субъектов, 20 субъектов, 25 субъектов, 30 субъектов, 35 субъектов или больше. Среднее значение определяют путем расчета среднего значения всех измерений у субъекта для каждого измеренного параметра.

[00356] В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или более субъектов («популяция субъектов»), страдающих метастатическим заболеванием.

[00357] В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает в себя одного или более субъектов, которые страдают раком или подвержены раку. В некоторых таких вариантах

осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), печеночноклеточный рак, рак почки, меланому, рак шейки матки, колоректальный рак, плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, плоскоклеточную карциному ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), рак головы и шеи, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника или рак эндометрия. В вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль (например, солидную опухоль поздней стадии, метастатическую солидную опухоль, солидную опухоль MSS, солидную опухоль MSI-H или POLE-мутантную солидную опухоль). В вариантах осуществления рак представляет собой меланому (например, меланому на поздней стадии, метастатическую меланому, меланому MSS, меланому MSI-H или POLE-мутантную меланому). В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, такой как NSCLC (например, NSCLC на поздней стадии, метастатический NSCLC, NSCLC MSI-H, NSCLC MSS, POLE-мутантный NSCLC, EGFR-мутантный NSCLC или NSCLC с транслокацией ALK). В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак (например, колоректальный рак на последней стадии, метастатический колоректальный рак, колоректальный рак MSS, колоректальный рак MSI-H или POLE-мутантный колоректальный рак). В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или более субъектов (например, включает или состоит из субъектов), страдающих раком. Например, в некоторых вариантах осуществления популяция пациентов, страдающих раком, ранее могла получать лечение с помощью средства терапии, например, облучения и/или химиотерапии.

[00358] В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический(-ие) параметр(ы) может(могут) представлять собой любые параметры, подходящие для описания композиции по настоящему изобретению.

[00359] В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический(-ие) параметр(ы) может(могут) представлять собой любые параметры, подходящие для описания композиции по настоящему изобретению. Например, в некоторых вариантах осуществления $C_{\max}$ составляет приблизительно 1 мкг/мл; приблизительно 5 мкг/мл, приблизительно 10 мкг/мл, приблизительно 15 мкг/мл, приблизительно 20 мкг/мл, приблизительно 25 мкг/мл, приблизительно 30 мкг/мл, приблизительно 35 мкг/мл, приблизительно 40 мкг/мл, приблизительно 45 мкг/мл, приблизительно 50 мкг/мл, приблизительно 55 мкг/мл, приблизительно 60 мкг/мл, приблизительно 65 мкг/мл, приблизительно 70 мкг/мл, приблизительно 75 мкг/мл, приблизительно 80 мкг/мл, приблизительно 85 мкг/мл, приблизительно 90 мкг/мл, приблизительно 95 мкг/мл, приблизительно 100 мкг/мл, приблизительно 150 мкг/мл, приблизительно 200 мкг/мл, приблизительно 250 мкг/мл, приблизительно 300 мкг/мл или любое другое значение $C_{\max}$, подходящее для описания фармакокинетического профиля антитела к TIM-3.

[00360] В некоторых вариантах осуществления $T_{\max}$ составляет, например, не более приблизительно 0,5 часа, не более приблизительно 1,0 часа, не более приблизительно 1,5 часа, не более приблизительно 2,0 часа, не более приблизительно 2,5 часа или не более приблизительно 3,0 часа или любое другое значение $T_{\max}$, подходящее для описания фармакокинетического профиля антитела к TIM-3.

[00361] Как правило, AUC, описанная в данном документе, представляет собой меру площади под кривой, которая соответствует концентрации аналита в течение выбранного периода времени после введения дозы терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления такой период времени начинается с момента введения дозы (т. е. через 0 часов после введения дозы) и длится приблизительно 2, приблизительно 6, приблизительно 12, приблизительно 36, приблизительно 48, приблизительно 72,

приблизительно 168, приблизительно 336, приблизительно 514, приблизительно 682 или более часов после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления AUC представляет собой таковую, которую получают с момента времени 0 часов до момента времени 336 часов после введения дозы, описанной в данном документе.

[00362] AUC_(0-336h) может составлять, например, приблизительно 500 мкг•ч./мл, приблизительно 1000 мкг•ч./мл, приблизительно 1500 мкг•ч./мл, приблизительно 2000 мкг•ч./мл, приблизительно 2500 мкг•ч./мл, приблизительно 3000 мкг•ч./мл, приблизительно 3500 мкг•ч./мл, приблизительно 4000 мкг•ч./мл, приблизительно 4500 мкг•ч./мл, приблизительно 5000 мкг•ч./мл, приблизительно 7500 мкг•ч./мл, приблизительно 10000 мкг•ч./мл, приблизительно 15000 мкг•ч./мл, приблизительно 20000 мкг•ч./мл, приблизительно 25000 мкг•ч./мл, приблизительно 30000 мкг•ч./мл, приблизительно 35000 мкг•ч./мл, приблизительно 40000 мкг•ч./мл, приблизительно 45000 мкг•ч./мл, приблизительно 50000 мкг•ч./мл, приблизительно 65000 мкг•ч./мл, приблизительно 75000 мкг•ч./мл, приблизительно 90000 мкг•ч./мл или любое другое значение AUC_(0-336h), подходящее для описания фармакокинетического профиля терапевтического средства (например, антитела к TIM-3). В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение средней AUC_{0-336h} кривой концентрация-время в случае антитела к TIM-3, которая составляет от 2500 ч.*мкг/мл до 50000 ч.*мкг/мл.

[00363] В некоторых вариантах осуществления определена AUC от 0 часов до окончания периода введения дозы (AUC_(0-Tau)). В некоторых вариантах осуществления период введения дозы составляет одну неделю, две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель, семь недель, восемь недель, девять недель или десять недель. В некоторых вариантах осуществления период введения дозы составляет 2 недели. В некоторых вариантах осуществления период введения дозы составляет 3 недели.

[00364] В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая, как продемонстрировано, обеспечивала достижение такой частоты ответа в соответствующей популяции пациентов, что прогрессирование заболевания показано не более чем у 50% - 80% пациентов через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 недель после начала лечения. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование заболевания показано у не более 80% пациентов через по меньшей мере 10 недель после начала лечения.

[00365] В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая является достаточной для достижения средней занятости рецепторов TIM-3, составляющей по меньшей мере 50% - 90%, через 1, 2, 3, 4 или 5 дней после однократной дозы композиции. В некоторых вариантах осуществления введение композиции, которая обеспечивает доставку антитела к TIM-3, является достаточным для достижения средней занятости рецепторов TIM-3, составляющей по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90% через 3 дня после однократной дозы композиции.

[00366] В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая является достаточной для достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов TIM-3 через 3 дня после однократной дозы связывающего TIM-3 средства.

[00367] В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая является достаточной для достижения средней занятости рецепторов TIM-3, составляющей по меньшей мере 75%, на протяжении первого периода времени, например, от приблизительно 14 дней до приблизительно 60 дней после однократной дозы антитела к TIM-3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая является достаточной для достижения средней занятости рецепторов TIM-3, составляющей по меньшей мере 75%, на протяжении первого периода времени (например, от приблизительно 15 дней до приблизительно 60 дней; в некоторых вариантах осуществления приблизительно 29 дней) после однократной дозы антитела к TIM-3.

[00368] В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая является достаточной для достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов TIM-3 на протяжении первого периода времени, например, от приблизительно 14 дней до приблизительно 60 дней после однократной дозы антитела к TIM-3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 вводят согласно схеме, которая является достаточной для достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов TIM-3 на протяжении первого периода времени (например, от приблизительно 15 дней до приблизительно 60 дней; в некоторых вариантах осуществления приблизительно 29 дней) после однократной дозы антитела к TIM-3.

ПРИМЕРЫ

[00369] Следующие примеры приведены с целью иллюстрации, а не для ограничения заявленного изобретения.

Пример 1. Комбинированная блокада TIM-3 и PD-1 в системах мышинных моделей

[00370] Исследовали эффект подавления TIM-3 и PD-1 в анализе истощения Т-клеток мыши (Burkhart et al. *Int Immunol.* 1999; 11:1625-1634). В этой системе стимуляция *in vitro* Т-клеток мыши, трансгенных по CD4+ Т-клеточному рецептору, с суперагонистическим лигандом с измененным пептидом приводит к истощенному фенотипу, характеризующемуся повышенной экспрессией PD-1 и TIM-3 (**фигура 2А**). Как показано на **фигуре 2В**, комбинация антител к PD-1 и к TIM-3 была более эффективной, чем любое средство отдельно, в отношении усиления продуцирования IFN γ в данной системе.

Пример 2. Исследование эффективности комбинации TSR-042 и TSR-022 *in vivo*

[00371] В дополнение к оценке комбинированного эффекта нацеливания на PD-1 и TIM-3 *in vitro*, комбинацию тестировали в животной модели рака легкого. Применяли гуманизированную мышиную модель опухоли, состоящую из клеток рака легкого A549 человека (5×10^6 клеток на мышь), имплантированных мышам huNOG-EXL. Гематопозитические стволовые CD34+ клетки неонатального происхождения пересаживали мышам, а животных обрабатывали с помощью моноклональных блокирующих антител, нацеливающихся на PD-1 (TSR-042) и TIM-3 (TSR-022). В данном примере авторы настоящего изобретения показали, что комбинация средств, направленных против PD-1 и TIM-3, характеризуется полезным противоопухолевым эффектом по сравнению с любым средством отдельно (**фигура 3**).

Пример 3. Схемы введения доз для иллюстративного связывающего TIM-3 средства

[00372] В данном примере описано многоцентровое открытое исследование первого применения препарата у человека 1 фазы, в котором оценивают связывающее TIM-3 средство (антитело к TIM-3) у пациентов с опухолями. В частности, дозировка оказывает эффект у пациентов с солидными опухолями на поздней стадии, получавших лечение с помощью конкретного связывающего TIM-3 средства. Оценивали связывающее TIM-3 средство (TSR-022), описанное в настоящем исследовании, которое предусматривает гуманизированное моноклональное антитело к TIM-3, содержащее тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO:4. В этом антителе к TIM-3 в качестве каркасных последовательностей применяются ген тяжелой цепи IGHG4*01 человека и ген легкой каппа-цепи IGKC*01 человека. Кроме того, имеется одна точечная мутация с заменой Ser на Pro в шарнирной области тяжелой цепи IgG4 по каноническому положению S228.

[00373] Включали пациентов с гистологически или цитологически подтвержденной солидной опухолью на поздней стадии (нерезектабельной) или метастатической солидной опухолью, и у которых имело место прогрессирование заболевания после лечения с помощью доступных средств терапии, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или которые не переносили другое известное средство(-а) лечения.

[00374] Исследование состоит из нескольких частей: повышение дозы и расширение когорты. Часть 1a исследования (повышение дозы) предназначена, *inter alia*, для оценки безопасности, профиля PK и PDy, переносимости и противоракового эффекта антитела к TIM-3. Применяли модифицированную схему 3+3 для повышения дозы при 0,03 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг и более каждые 2 недели (Q2W), при этом доза антитела к TIM-3 не превышала 20 мг/кг. Повышение дозы продолжали до 1,0 мг/кг Q2W и MTD еще не идентифицировали. Часть 1a также могла включать в себя тестирование «постоянной» дозы или конкретного фиксированного количества миллиграммов антитела (в отличие от введения дозы в мг/кг на основании массы). Постоянные дозы могли варьироваться от 200 мг до 1500 мг антитела к TIM-3. Часть 1b исследования (когорты с повышением дозы комбинации с антителом к PD-1) предназначена, *inter alia*, для оценки безопасности, профиля PK и PDy, переносимости и противоракового эффекта антитела к TIM-3 в комбинации с антителом к PD-1, где антитело к TIM-3 вводили при повышении дозы. Введение дозы будет предусматривать антитело к TIM-3 при 1,0 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг или больше каждые 2 недели (Q2W) или каждые 3 недели (Q3W), при этом доза антитела к TIM-3 не превышает MTD, определенную в части 1a исследования, каждая доза в комбинации с антителом к PD-1 (иллюстративные антитела к PD-1 представляют собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1, содержащее тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO:14, ниволумаб или пембролизумаб). Антитело к PD-1 можно вводить согласно дозе и графику, одобренным для имеющегося на рынке средства, и на основании массы в дозе 3 или 10 мг/кг Q2W или Q3W или при постоянной дозе 500 мг антитела Q2W или Q3W с применением модифицированной схемы 3+3.

[00375] Первичные конечные точки включают в себя определение безопасности и переносимости TSR-022 согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (CTCAE v4) и определение рекомендуемой дозы для фазы 2 (RP2D) и графика монотерапии и комбинации с антителом к

PD-1. Вторичные конечные точки включают в себя фармакокинетику (PK), общую частоту ответа, продолжительность ответа, уровень контроля заболевания, выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость и иммуногенность. Поисковые конечные точки включают в себя фармакодинамические показатели.

[00376] На **фигуре 4A** показаны дозы, которые применяли в исследовании с повышением дозы части 1a в случае монотерапии TSR-022. В исследование с повышением дозы включили 38 пациентов, имеющих рак на поздней стадии по состоянию на 27 октября. Пациентам вводили дозы, составляющие 0,03 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг.

[00377] Лечили взрослых пациентов с солидными опухолями на поздней стадии или метастатическими солидными опухолями, у которых имело место прогрессирование заболевания или непереносимость лечения после лечения с помощью доступных средств терапии, и которые характеризовались соответствующими функцией органа и статусом общего состояния здоровья по шкале ECOG [Восточная объединённая онкологическая группа]. Допускали предварительное лечение с помощью ингибиторов иммунной контрольной точки. Краткое описание демографических данных пациентов показано на **фигуре 5** для включенных 38 пациентов. В исследовании части 1a участвовали 21 пациент мужского пола и 17 пациентов женского пола. Средний возраст составлял 60,1 года (SD = 13,5) с медианой 61,0 года (min = 25; max = 85). Среднее количество предыдущих линий лечения составляло 3,2 (SD = 2,3) с медианой 2,0 (min = 1; max = 10). 10 пациентов имели общее состояние здоровья по шкале ECOG 0, а 28 имели общее состояние здоровья по шкале ECOG 1. Опухолевые участки включали толстую кишку, кожу, яичник, молочную железу, головной мозг, голову и шею, яичко, плевру, легкое, прямую кишку, щитовидную железу, печень или пищевод.

[00378] После получения пациентами первой дозы TSR-022 при разных уровнях (0,03-10 мг/кг) контролировали концентрацию TSR-022 в сыворотке крови в течение двух недель и описывали фармакокинетические (PK) характеристики. На **фигуре 6A** показана концентрация в сыворотке крови относительно профилей времени для всех групп лечения в части 1. TSR-022 продемонстрировал линейный характер PK для исследуемых доз 0,03-10 мг/кг.

[00379] На **фигуре 6B** представлена занятость TIM-3 в циркулирующих моноцитах, измеренная с помощью проточной цитометрии в образцах цельной крови, собранных от пациентов, которых лечили с помощью антитела к TIM-3. Показано, что занятость рецепторов на периферических моноцитах коррелирует с воздействием TSR-022.

[00380] Занятость рецепторов TIM-3 (RO) с помощью TSR-022 на циркулирующих CD14⁺ моноцитах измеряли с помощью проточной цитометрии. Вкратце, образцы цельной крови от пациентов, получавших лечение с помощью TSR-022, окрашивали антителом к CD14, неконкурирующим антителом к TIM-3 (указывает на суммарный TIM-3) и конкурирующим антителом к TIM-3 (указывает на несвязанный или свободный TIM-3). Занятость TIM-3 инфузировавшимся TSR-022 оценивали как отношение свободного TIM-3 на CD14⁺ клетках и общего TIM-3 на CD14⁺ клетках. Уменьшение отношения указывает на увеличение количества связанного TSR-022 рецептора TIM-3. Чтобы измерить связывание в анализе RO, цельную кровь собирали у пациентов во время исходного визита (день 1 перед применением дозы), через 48 часов после первой дозы (день 3) и до второй дозы (день 15 перед применением дозы) в случае графика Q2W. Дополнительные образцы собирали в день 22 и день 29 после первой дозы для подгруппы пациентов, которые

не получали вторую дозу. Образцы для измерения занятости при графике Q3W собирали следующим образом: день 1 перед применением дозы, день 5, день 15 и день 22. Образцы насыщенных TSR-022 ex vivo здоровых доноров («sat»), а также контроли, в которых отсутствуют антитела для выявления («Bkgd»), включали в качестве контролей.

[00381] На фигурах 7A-7C соответственно показаны исследования занятости рецептора антителом к TIM-3 (TSR-022), введенного при дозах 1 мг/кг (фиг. 7A), 3 мг/кг (фиг. 7B) и 10 мг/кг (фиг. 7C) каждые две недели (Q2W). Все образцы отбирали перед применением дозы, при этом занятость измеряли после однократной дозы в день 1. Отношение занятости (свободный TIM-3:общий TIM-3) определяли в разные моменты времени (например, моменты времени могут включать в день 1, день 3, день 15, день 22 и день 29). Занятость рецепторов является максимальной в день 3 для всех доз TSR-022. При 3 мг/кг максимальная занятость сохранялась до дня 29, и сопоставимые результаты наблюдали для дозы 10 мг/кг в ходе дней доступных данных.

[00382] На фигуре 8 представлено краткое описание дозировок, вводимых пациентам (0,03-10 мг/кг) и продолжительности лечения во время исследований части Ia.

[00383] Также оценивали наблюдаемый наилучший ответ у пациентов, у которых можно оценивать эффективность (например, пациентов, которые получали по меньшей мере две дозы и либо имели по меньшей мере одну оценку после исходного уровня, либо прекратили лечение по причине клинического прогрессирования до оценки опухоли после исходного уровня). Стабильное заболевание (5/25 пациентов) и частичный ответ (1/25 пациентов при дозе 10 мг/кг) наблюдали как лучший ответ у пациентов с раком прямой кишки, щитовидной железы, нейроэндокринной системы или головы и шеи или с саркомой мягких тканей.

[00384] На фигуре 9 показано сканирование головного мозга пациента с частичным ответом при уровне 10 мг/кг. Пациент возрастом 42 года характеризуется лейомиосаркомой, которая метастазировала в легкое и почку (лейомиосаркома, подтвержденная биопсией почки: сайт сплайсинга PTEN, амплификация MYC, мутация ATRX, мутация CD36, потеря RB, потеря p53; низкая мутационная нагрузка). Пациент получил 3 дозы TSR-022 при 10 мг/кг перед визуализацией для повторного определения стадии рака. Кроме того, пациент получал гемцитабин и доцетаксел в течение 5 месяцев с проявлением прогрессирования перед включением в исследование. В ожидании подтверждающей визуализации, по-видимому, имеет место уменьшение опухоли на 32% при уровне дозы 10 мг/кг, и лечение продолжается.

[00385] В результате исследований показано, что монотерапия с помощью TSR-022 хорошо переносится при нескольких уровнях дозы.

[00386] Часть 2 исследования предназначена, *inter alia*, для оценки безопасности и переносимости, профиля PK и PDy, а также противоракового эффекта (i) антитела к TIM-3 при фиксированных дозах Q2W или Q3W или (ii) антитела к TIM-3 при фиксированных дозах Q2W или Q3W в комбинации с антителами к PD-1 при дозах на основании массы или постоянных дозах, как указано выше. Антитело к PD-1 можно вводить согласно схеме 500 мг каждые три недели (Q3W) на протяжении начальных циклов лечения (например, 500 мг, вводимые Q3W на протяжении четырех циклов лечения) с последующим введением 1000 мг, вводимых каждые шесть недель (Q6W) до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания).

[00387] Постоянные дозы от приблизительно 100 мг до 1500 мг антитела к TIM-3 можно вводить в качестве монотерапии или при комбинированной терапии. Например, дозу приблизительно 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг или 1500 мг антитела к TIM-3 можно вводить Q1W, Q2W, Q3W, Q4W, Q5W или Q6W в качестве монотерапии или в комбинации с антителом к PD-1, которое вводят при 500 мг Q3W на протяжении четырех циклов лечения, затем 1000 мг Q6W до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания). В вариантах осуществления дозу приблизительно 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг или 1500 мг антитела к TIM-3 можно вводить Q2W или Q3W в качестве монотерапии или в комбинации с антителом к PD-1, которое вводят при 500 мг Q3W на протяжении четырех циклов лечения, затем 1000 мг Q6W до тех пор, пока лечение не будет прекращено (например, по причине прогрессирования заболевания). Дозу 100 мг, 200 мг, 300 мг, 500 мг, 800 мг, 1000 мг или 1200 мг антитела к TIM-3 можно вводить в качестве монотерапии один раз в неделю (Q1W), один раз в две недели (Q2W), один раз в три недели (Q3W), один раз в четыре недели (Q4W), один раз в пять недель (Q5W) или один раз в три недели (Q6W). Дозу 100 мг, 200 мг, 300 мг, 500 мг, 800 мг, 1000 мг или 1200 мг антитела к TIM-3 можно вводить в качестве монотерапии один раз в две недели (Q2W) или один раз в три недели (Q3W).

[00388] Исследования занятости рецепторов выполняли на основании постоянной дозы 100 мг антитела к TIM-3, вводимой один раз в три недели (Q3W). Все образцы отбирали перед применением дозы, при этом занятость измеряли после однократной дозы в день 1. Как показано на **фигуре 10**, охватывание цели на периферии достигнуто при 100 мг на протяжении интервала введения дозы. Кроме того, занятость рецепторов при 100 мг Q3W сравнима с 3 мг/кг Q2W (**фигура 7B**).

[00389] Также выполняли исследования занятости рецепторов после введения постоянной дозы 300 мг иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022), вводимого в комбинации с постоянной дозой 500 мг иллюстративного антитела к PD-1 (TSR-042) согласно способам, описанным в настоящем документе, и данные показаны на **фигуре 11**. Вторую дозу TSR-022 вводили в день 22, при этом образец RO собирали перед введением второй дозы. С применением постоянной дозы 300 мг TSR-022 можно поддерживать высокий показатель RO на протяжении измеряемого периода времени.

[00390] На **фигуре 12** представлена совокупность средних данных степени занятости рецепторов в случае доз иллюстративного антитела к TIM-3 (TSR-022), составляющих 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, и постоянных доз, составляющих 100 мг, 300 мг и 1200 мг. На **фигуре** показано, что высокие отношения занятости (свободный TIM-3:общий TIM-3) могут быть достигнуты с применением разных доз TSR-022, как измерено в течение нескольких дней.

[00391] Данные схемы с применением монотерапии или комбинации будут тестироваться на конкретных типах опухолей, которые могут включать обработанную с помощью средства, направленного против PD1/L1, меланому, обработанный с помощью средства, направленного против PD1/L1, NSCLC, колоректальный рак, рак яичника, почечноклеточную карциному, печеночноклеточную карциному и/или рак молочной железы. На **фигуре 4B** представлен обзор исследования расширенной когорты части 2.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00392] Как используется в данном документе, формы единственного числа в описании и в формуле изобретения, если четко не указано обратное, следует понимать как включающие ссылки на

множественное число. Формула изобретения или описание, в которых содержится «или» между одним или несколькими представителями группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все представители группы присутствуют в указанном продукте или способе, используются в нем или иным образом имеют отношение к нему, если не указано противоположное или иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один представитель группы присутствует в указанных продукте или способе, используется в них или иным образом имеет отношение к ним. Настоящее изобретение также включает варианты осуществления, в которых более одного или все представители группы присутствуют в указанных продукте или способе, используются в них или иным образом имеют отношение к ним. Кроме того, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все вариации, комбинации и сочетания, в которых одно или более ограничений, элементов, условий, описательных терминов и т. д. из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения, зависимый от того же независимого пункта формулы изобретения (или любого другого пункта формулы изобретения, в зависимости от того, что применимо), если не указано иное или если среднему специалисту в данной области техники не будет очевидно, что будет возникать противоречие или несоответствие. Если элементы представлены в виде перечней (например, в виде группы Маркуша или в сходном формате), следует понимать, что также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой(любые) элемент(элементы) можно удалить из группы. В целом, следует понимать, что если настоящее изобретение или аспекты настоящего изобретения обозначается/обозначаются как содержащее/содержащие конкретные элементы, признаки и т. д., то определенные варианты осуществления настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или по сути состоят из таких элементов, признаков и т. д. Для целей упрощения, такие варианты осуществления были не в каждом случае так подробно конкретно изложены в данном документе. Также следует понимать, что любой вариант осуществления или аспект настоящего изобретения может быть в явной форме исключен из формулы изобретения, независимо от того, изложено ли конкретное исключение в описании. Публикации, веб-сайты и другие ссылочные материалы, приводимые в данном документе в качестве ссылки для описания уровня техники настоящего изобретения и для предоставления дополнительной информации касательно его практической реализации, включены в данный документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Тезаро, Инк.

<120> СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ К TIM-3

<130> TSR-002WO

<150> 62/444354

<151> 09-01-2017

<150> 62/582272

<151> 06-09-2017

<160> 26

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 114

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический полипептид

<400> 1

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser
			20					25					30		

Tyr	Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp
		35					40					45			

Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Ser
	50					55					60				

Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu
65					70					75					80

Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95	

Cys	Ala	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser
			100					105					110		

Ser Ala

<210> 2

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический полипептид

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 3

<211> 440

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический полипептид

<400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
20 25 30

Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp
35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	85	90	95
Cys	Ala	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	100	105	110
Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	115	120	125
Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	130	135	140
Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	145	150	155
Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	165	170	175
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	180	185	190
Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	195	200	205
Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	210	215	220
Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	225	230	235
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	245	250	255
Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	260	265	270
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	275	280	285
Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	290	295	300
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	305	310	315
Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	325	330	335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 4
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полипептид

<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 5

<211> 459

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический полипептид

<400> 5

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Ser Gly Phe Thr
35 40 45

Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Asp Trp Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Gln Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	
			100					105					110			
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	
		115					120					125				
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
	130					135					140					
Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
145					150					155					160	
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
				165					170					175		
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
			180					185					190			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
		195					200					205				
Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
	210					215					220					
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	
225					230					235					240	
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
				245					250					255		
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
			260					265					270			
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	
		275					280					285				
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
	290					295					300					
Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
305					310					315					320	
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
				325					330					335		
Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
			340					345					350			

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 6
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полипептид

<400> 6

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Ser His Ser Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 7
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полипептид

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
20 25 30

Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp
35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 8
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полипептид

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 1320
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полинуклеотид

<400> 9

gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cagcctctgg attcactttc agtagctatg acatgtcttg ggtccgccag 120
gctccaggga aggggctgga ctgggtctca accattagtgt gtggtggtac ttacacctac 180

tatcaagaca gtgtgaaggg gcggttcacc atctccagag acaattccaa gaacacgctg	240
tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgag gacacggccg tatattactg tgcgtccatg	300
gactactggg ggcaaggga caccggtcacc gtctcctcag catccaccaa gggcccatcg	360
gtcttcccg tagcaccctg ctccaggagc acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc	420
ctgggtcaagg actacttccc cgaaccagtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc	480
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc	540
gtgggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acgaagacct acacctgcaa cgtagatcac	600
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagtcca aatatgggtcc cccatgcccc	660
ccatgcccag cacctgagtt cctgggggga ccatcagttc tcctgttccc cccaaaaccc	720
aaggacactc tcatgatctc ccggaccctc gaggtcacgt gcgtgggtgg ggacgtgagc	780
caggaagacc ccgaggtcca gttcaactgg tacgtggatg gcgtggagggt gcataatgcc	840
aagacaaagc cgcgggagga gcagttcaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc	900
gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaagggtct caacaaaggc	960
ctcccgctc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agagccacag	1020
gtgtacacc tgccccatc ccaggaggag atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc	1080
ctgggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1140
gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg ctggactccg acggctcctt ctctctctac	1200
agcaggctaa ccgtggacaa gagcagggtg caggagggga atgtcttctc atgtccgtg	1260
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa	1320

<210> 10
 <211> 642
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический полинуклеотид

<400> 10	
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagg aggtatttaa attggtatca ccagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccacct tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gtagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcaacag agtcacagtg ccccccctcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca	360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctcagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 11
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический полипептид

<400> 11

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 12
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический полипептид

<400> 12

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 13

<211> 443

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический полипептид

<400> 13

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	130	135	140	
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	145	150	155	160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	165	170	175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	180	185	190	
Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	195	200	205	
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	210	215	220	
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	225	230	235	240
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	245	250	255	
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	260	265	270	
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	275	280	285	
Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	290	295	300	
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	305	310	315	320
Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	325	330	335	
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	340	345	350	
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	355	360	365	
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	370	375	380	

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 14

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический полипептид

<400> 14

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 15
 <211> 462
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический полипептид

<400> 15

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
225 230 235 240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
260 265 270

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
275 280 285

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
290 295 300

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
305 310 315 320

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
325 330 335

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
340 345 350

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
355 360 365

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
370 375 380

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
385 390 395 400

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
405 410 415

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
420 425 430

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455 460

<210> 16

<211> 236

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический полипептид

<400> 16

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20 25 30

Leu Ser Ala Tyr Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His
100 105 110

Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 17
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полипептид

<400> 17

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полипептид

<400> 18

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 19
<211> 1329
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический полинуклеотид

<400> 19

gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgaca tgtcttgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaacc attagtgggtg gtggtagtta cacctactat 180
caagacagtg tgaaggggcg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gtccccttac 300
tatgctatgg actactgggg gcaagggacc acggtcaccg tctcctcagc atccaccaag 360
ggcccatcgg tcttcccgtc agcacctgc tccaggagca cctccgagag cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccagtga cgggtgctgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc	540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cgaagaccta cacctgcaac	600
gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagtccaa atatgggtccc	660
ccatgcccac catgcccagc acctgagttc ctgggggggac catcagtctt cctgttcccc	720
ccaaaaccca aggacactct catgatctcc cggacccttg aggtcacgtg cgtggtggtg	780
gacgtgagcc aggaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggatgg cgtggaggtg	840
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagttcaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	900
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc	960
aacaaaggcc tcccgtcctc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1020
gagccacagg tgtacacctt gcccctatcc caggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc	1080
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat	1140
gggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtgc tggactccga cggctccttc	1200
ttcctctaca gcaggctaac cgtggacaag agcaggtggc aggaggggaa tgtcttctca	1260
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacac agaagagcct ctccctgtct	1320
ctgggtaaa	1329

<210> 20
 <211> 642
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический полинуклеотид

<400> 20	
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat atgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggatatca gcaaaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccacc tgcacactgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcat tatagcagct atccgtggac gtttggccag	300
gggaccaagc tggagatcaa acggactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga	360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctcagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 21
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигопептид

<400> 21

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser
1 5 10

<210> 22
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигопептид

<400> 22

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 23
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигопептид

<400> 23

Met Asp Tyr
1

<210> 24
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигопептид

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 25
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигопептид

<400> 25

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 26

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигопептид

<400> 26

Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu Thr
1 5

дозу, составляющую от приблизительно 100 до 1500 мг; постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг; постоянную дозу приблизительно 1500 мг; составляет приблизительно 1 мг/кг; приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг.

5. Способ усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у субъекта, который способен к ответу на подавление белка Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM-3), при этом способ включает введение терапевтически эффективной дозы средства, которое способно подавлять передачу сигнала TIM-3, где терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг; представляет собой постоянную дозу, составляющую от приблизительно 100 до 1500 мг; постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг; постоянную дозу приблизительно 1500 мг; составляет приблизительно 1 мг/кг; приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг.

6. Способ по п. 5, где иммунный ответ представляет собой гуморальный или опосредованный клетками иммунный ответ.

7. Способ по п. 6, где иммунный ответ представляет собой CD4 или CD8 Т-клеточный ответ.

8. Способ по п. 6, где иммунный ответ представляет собой В-клеточный ответ.

9. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг.

10. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг.

11. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг.

12. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 100 мг.

13. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 200 мг.

14. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 300 мг.

15. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 400 мг.

16. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг.

17. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 600 мг.

18. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 700 мг.

19. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 800 мг.

20. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 900 мг.

21. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1000 мг.

22. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1100 мг.

23. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1200 мг.

24. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1300 мг.

25. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1400 мг.

26. Способ по любому из пп. 1—8, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1500 мг.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где средство вводят с интервалом введения один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели, один раз в 4 недели, один раз в 5 недель или один раз в 6 недель.

28. Способ по п. 27, где средство вводят с интервалом введения один раз в 3 недели.

29. Способ по п. 28, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 100 мг, 300 мг, 500 мг или 900 мг.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где средство вводят в течение периода, достаточного для получения клинической пользы.

31. Способ по п. 30, где клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания («SD»), частичный ответ («PR») и/или полный ответ («CR»).

32. Способ по п. 31, где PR или CR определяют согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST).

33. Способ по любому из пп. 30—32, где средство вводят в течение более длительного периода для поддержания клинической пользы.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где средство вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 недель или больше.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нарушение представляет собой дисфункциональное нарушение Т-клеток.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нарушение представляет собой рак.

37. Способ по п. 36, где рак представляет собой:

- i) рак, ассоциированный с высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB);
- ii) рак, который является микросателлитно-стабильным (MSS),
- iii) рак, который характеризуется микросателлитной нестабильностью,
- iv) рак, который имеет статус высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H),
- v) рак, который имеет статус низкой микросателлитной нестабильности (MSI-L),
- vi) рак, ассоциированный с высокой TMB и MSI-H,
- vii) рак, ассоциированный с высокой TMB и MSI-L или MSS,
- viii) рак, который характеризуется дефектной системой репарации ошибочного спаривания ДНК,
- ix) рак, который характеризуется дефектом в гене репарации ошибочного спаривания ДНК,
- x) гипермутированный рак,
- xi) рак, предусматривающий мутацию в полимеразе-дельта (POLD),
- xii) рак, предусматривающий мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE),
- xiii) рак, который характеризуется дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»);
- xiv) аденокарциному, рак эндометрия, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак фаллопиевой трубы, рак яичка, первичный рак брюшины, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному ануса, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища, плоскоклеточную карциному вульвы, саркому мягких тканей, меланому, почечноклеточную карциному, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому, глиобластома, гематологический рак, множественную миелому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, хронический миелогенный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинскую лимфому, нейробластома, опухоль CNS, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), саркому Юинга, эмбриональную рабдомиосаркому, остеосаркому или опухоль Вильмса, или
- xiii) рак из xiv), где рак является MSS или MSI-L, характеризуется микросателлитной нестабильностью, является MSI-H, имеет высокую TMB, имеет высокую TMB и является MSS или MSI-L,

имеет высокую TMB и является MSI-H, имеет дефектную систему репарации ошибочного спаривания ДНК, имеет дефект в гене репарации ошибочного спаривания ДНК, представляет собой гипермутированный рак, представляет собой рак HRD, предусматривает мутацию в полимеразе-дельта (POLD) или предусматривает мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE).

38. Способ по п. 36, где рак представляет собой рак, который характеризуется дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

39. Способ по п. 35, где рак представляет собой рак эндометрия, необязательно рак эндометрия MSI-H или MSS/MSI-L.

40. Способ по п. 35, где рак представляет собой рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD, необязательно неэндометриальный рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD.

41. Способ по п. 35, где рак представляет собой рак молочной железы, необязательно трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

42. Способ по п. 35, где рак представляет собой рак яичника, необязательно эпителиальный рак яичника.

43. Способ по п. 35, где рак представляет собой рак легкого, необязательно немелкоклеточный рак легкого.

44. Способ по п. 35, где рак представляет собой меланому.

45. Способ по п. 35, где рак представляет собой колоректальный рак.

46. Способ по п. 35, где рак представляет собой плоскоклеточную карциному ануса, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища или плоскоклеточную карциному вульвы.

47. Способ по п. 35, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

48. Способ по п. 35, где рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

49. Способ по п. 35, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

50. Способ по п. 35, где рак представляет собой лимфому Ходжкина.

51. Способ по п. 35, где рак представляет собой нейробластому.

52. Способ по п. 35, где рак представляет собой опухоль CNS.

53. Способ по п. 35, где рак представляет собой диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG).

54. Способ по п. 35, где рак представляет собой саркому Юинга.

55. Способ по п. 35, где рак представляет собой эмбриональную рабдомиосаркому.

56. Способ по п. 35, где рак представляет собой остеосаркому.

57. Способ по п. 35, где рак представляет собой опухоль Вильмса.

58. Способ по п. 35, где рак представляет собой саркому мягких тканей.

59. Способ по п. 48, где рак представляет собой лейомиосаркому.
60. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъекту дополнительно вводили или будут вводить ингибитор иммунной контрольной точки, в результате чего млекопитающее получает средство и ингибитор иммунной контрольной точки.
61. Способ по п. 60, включающий введение одного, двух или трех ингибиторов иммунной контрольной точки.
62. Способ по п. 60 или п. 61, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой средство, которое подавляет передачу сигнала белка запрограммированной смерти 1 (PD-1), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген 3 активации лимфоцитов (LAG-3), Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) или рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R).
63. Способ по п. 62, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1.
64. Способ по п. 63, где ингибитор PD-1 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее PD-1 средство.
65. Способ по п. 63 или п. 64, где ингибитор PD-1 представляет собой связывающее PD-1 средство.
66. Способ по п. 65, где связывающее PD-1 средство представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
67. Способ по п. 66, где ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемиплимаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, AMP-514/MEDI-0680, AGEN-2034, CS1001, TSR-042, Sym-021, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимумаб (CBT-501), AK 104 или GLS-010 или их производные.
68. Способ по п. 63 или п. 64, где ингибитор PD-1 представляет собой связывающее PD-L1/L2 средство.
69. Способ по п. 68, где связывающее PD-L1/L2 средство представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
70. Способ по п. 69, где связывающее PD-L1/L2 средство представляет собой дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301 или миламолекулу к PD-L1 или их производные.
71. Способ по любому из пп. 63—65, где связывающее PD-1 средство представляет собой антитело к PD-1, которое содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 14.
72. Способ по любому из пп. 63—71, где ингибитор PD-1 периодически вводят субъекту в дозе приблизительно 500 мг или 1000 мг.

73. Способ по п. 72, где ингибитор PD-1 периодически вводят субъекту в дозе приблизительно 500 мг.
74. Способ по п. 72 или п. 73, где ингибитор PD-1 вводят субъекту один раз в 3 недели.
75. Способ по любому из пп. 71—74, где ингибитор PD-1 вводят на протяжении 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов.
76. Способ по п. 75, где ингибитор PD-1 вводят на протяжении 3, 4 или 5 циклов.
77. Способ по п. 72, где ингибитор PD-1 периодически вводят субъекту в дозе приблизительно 1000 мг.
78. Способ по п. 72 или п. 77, где ингибитор PD-1 вводят субъекту один раз в 6 недель или больше.
79. Способ по п. 78, где ингибитор PD-1 вводят субъекту один раз в шесть недель.
80. Способ по п. 78, где ингибитор PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 3, 4 или 5 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.
81. Способ по п. 80, где ингибитор PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 3, 4 или 5 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель.
82. Способ по п. 80, где ингибитор PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 3 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.
83. Способ по п. 80, где ингибитор PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 4 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.
84. Способ по п. 80, где ингибитор PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 5 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.
85. Способ по любому из пп. 82—74, где вторую дозу 1000 мг вводят один раз в 6 недель.
86. Способ по п. 60 или п. 61, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4.
87. Способ по п. 86, где ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее CTLA-4 средство.
88. Способ по п. 87, где ингибитор CTLA-4 представляет собой связывающее CTLA-4 средство.
89. Способ по п. 88, где связывающее CTLA-4 средство представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
90. Способ по п. 60 или п. 61, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG-3.

91. Способ по п. 90, где ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее LAG-3 средство.
92. Способ по п. 91, где ингибитор LAG-3 представляет собой связывающее LAG-3 средство.
93. Способ по п. 92, где связывающее LAG-3 средство представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
94. Способ по п. 60 или п. 61, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT.
95. Способ по п. 94, где ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее TIGIT средство.
96. Способ по п. 95, где ингибитор TIGIT представляет собой связывающее TIGIT средство.
97. Способ по п. 96, где связывающее TIGIT средство представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
98. Способ по п. 60 или п. 61, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор IDO.
99. Способ по п. 98, где ингибитор IDO представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее IDO средство.
100. Способ по п. 99, где ингибитор IDO представляет собой малую молекулу.
101. Способ по п. 99, где ингибитор IDO представляет собой связывающее IDO средство, необязательно связывающее IDO средство, которое представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
102. Способ по п. 60 или п. 61, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R.
103. Способ по п. 102, где ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее IDO средство.
104. Способ по п. 103, где ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу.
105. Способ по п. 103, где ингибитор CSF1R представляет собой связывающее CSF1R средство, необязательно связывающее CSF1R средство, которое представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
106. Способ по любому из пп. 60—105, включающий введение по меньшей мере двух ингибиторов иммунной контрольной точки.
107. Способ по п. 106, дополнительно включающий введение третьего ингибитора контрольной точки.
108. Способ по п. 106 или п. 107, где субъект получает лечение с помощью каждого из средства, ингибитора PD-1 и ингибитора LAG-3, в результате чего субъект получает все три из указанных.
109. Способ по п. 108, дополнительно включающий получение субъектом лечения с помощью ингибитора CTLA-4, в результате чего субъект получает все четыре из указанных.

110. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъекту дополнительно вводили или будут вводить средство, которое подавляет поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP).

111. Способ по п. 110, где средство, которое подавляет PARP, представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин.

112. Способ по п. 110 или п. 111, где средство, которое подавляет PARP, выбрано из группы, состоящей из ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-*d*]пиримидин-4-ола и их солей или производных.

113. Способ по любому из пп. 110—112, где субъект получает лечение с помощью каждого из средства, ингибитора PD-1 и средства, которое подавляет PARP, в результате чего субъект получает все три из указанных.

114. Способ по п. 113, дополнительно включающий получение субъектом лечения с помощью ингибитора LAG-3, в результате чего млекопитающее получает все четыре из указанных.

115. Способ по любому из пп. 60—114, где терапевтически эффективная доза средства представляет собой постоянную дозу приблизительно 100 мг.

116. Способ по любому из пп. 60—114, где терапевтически эффективная доза средства представляет собой постоянную дозу приблизительно 300 мг.

117. Способ по любому из пп. 60—114, где терапевтически эффективная доза средства представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг.

118. Способ по любому из пп. 60—114, где терапевтически эффективная доза средства представляет собой постоянную дозу приблизительно 900 мг.

119. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является неподдающимся лечению с помощью ингибитора PD-1.

120. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является трудно поддающимся лечению с помощью ингибитора PD-1.

121. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью ингибитора PD-1.

122. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта содержится истощенная иммунная клетка.

123. Способ по п. 122, где истощенная иммунная клетка представляет собой истощенную Т-клетку.

124. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект представляет собой человека.

125. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъекта ранее лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака.

126. Способ по п. 125, где субъекта ранее лечили с помощью одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии.
127. Способ по п. 125 или п. 126, где субъекта ранее лечили с помощью цитотоксической терапии.
128. Способ по любому из пп. 125—127, где субъекта ранее лечили с помощью химиотерапии.
129. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ дополнительно включает введение другого терапевтического средства или средства лечения.
130. Способ по п. 129, где способ дополнительно включает применение одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, противоангиогенного средства или противовоспалительного средства.
131. Способ по п. 129, где способ дополнительно включает применение химиотерапии.
132. Способ по любому из предыдущих пунктов, где средство представляет собой связывающее TIM-3 средство.
133. Способ по п. 132, где связывающее TIM-3 средство представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
134. Способ по п. 133, где связывающее TIM-3 средство представляет собой антитело.
135. Способ по пп. 132—134, где связывающее TIM-3 средство содержит тяжелую цепь, содержащую одну или более последовательностей CDR, характеризующихся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO: 21, 22 или 23.
136. Способ по п. 135, где связывающее TIM-3 средство содержит тяжелую цепь, содержащую две или три CDR, которые характеризуются последовательностями под SEQ ID NO: 21, 22 или 23.
137. Способ по любому из пп. 132—136, где связывающее TIM-3 средство содержит легкую цепь, содержащую одну или более последовательностей CDR, характеризующихся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO: 24, 25 или 26.
138. Способ по п. 137, где связывающее TIM-3 средство содержит легкую цепь, содержащую две или три CDR, которые характеризуются последовательностями под SEQ ID NO: 24, 25 или 26.
139. Способ по любому из пп. 132—134, где связывающее TIM-3 средство содержит тяжелую цепь, содержащую одну или более последовательностей CDR, выбранных из SEQ ID NO: 21, 22 или 23; и/или переменную область легкой цепи с одной или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 24, 25 или 26.
140. Способ по п. 139, где связывающее TIM-3 средство содержит тяжелую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 21, 22 или 23; и/или легкую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 24, 25 или 26.
141. Способ по любому из пп. 132—134, где связывающее TIM-3 средство содержит:

вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:7; и/или

вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:8.

142. Способ по п. 141, где связывающее TIM-3 средство содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:7; и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:8.

143. Способ по любому из пп. 132—134, где связывающее TIM-3 средство содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:3.

144. Способ по любому из пп. 132—134 и п. 143, где связывающее TIM-3 средство содержит полипептид легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности по отношению к SEQ ID NO:4.

145. Способ по любому из пп. 132—134, где связывающее TIM-3 средство содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий SEQ ID NO:3, и полипептид легкой цепи, содержащий SEQ ID NO: 4.

146. Способ по любому из пп. 132—145, где связывающее TIM-3 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг; или в количестве, которое представляет собой приблизительно постоянную дозу, составляющую приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг или постоянную дозу приблизительно 1500 мг.

147. Способ по п. 146, где связывающее TIM-3 средство вводят в количестве, которое представляет собой постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг или постоянную дозу приблизительно 900 мг.

148. Способ по п. 146, где связывающее TIM-3 средство вводят один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

149. Способ по любому из пп. 132—148, где связывающее TIM-3 средство вводят один раз в три недели.

150. Способ по любому из предыдущих пунктов, где средство вводят внутривенно.

151. Способ по п. 150, где средство вводят с помощью внутривенной инфузии.

152. Способ лечения рака, включающий:

введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к Т-клеточному иммуноглобулину и домену муцина 3 (TIM-3) в терапевтически эффективной дозе с некоторым интервалом введения в течение периода, достаточного для получения клинической пользы,

где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 21, 22 или 23; и/или легкую цепь, содержащую три CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 24, 25 или 26.

153. Способ лечения рака, включающий:

введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к Т-клеточному иммуноглобулину и домену муцина 3 (TIM-3) в терапевтически эффективной дозе с некоторым интервалом введения в течение периода, достаточного для получения клинической пользы,

где антитело к TIM-3 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, содержащий SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8.

154. Способ лечения рака, включающий:

введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к Т-клеточному иммуноглобулину и домену муцина 3 (TIM-3) в терапевтически эффективной дозе с некоторым интервалом введения в течение периода, достаточного для получения клинической пользы,

где антитело к TIM-3 содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий SEQ ID NO: 3, и полипептид легкой цепи, содержащий SEQ ID NO: 4.

155. Способ по любому из пп. 152—154, где клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания («SD»), частичный ответ («PR») и/или полный ответ («CR»).

156. Способ по любому из пп. 152—155, где PR или CR определяют согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST).

157. Способ по любому из пп. 152—157, где у пациента имеется рак, ассоциированный с мутацией POLE (ДНК-полимеразы-эпсилон) или POLD (ДНК-полимеразы-дельта).

158. Способ по п. 157, где мутация POLE или POLD находится в экзонуклеазном домене.

159. Способ по п. 157 или п. 158, где мутация POLE или POLD представляет собой генеративную мутацию.

160. Способ по п. 157 или п. 159, где мутация POLE или POLD представляет собой спорадическую мутацию.

161. Способ по любому из пп. 157—160, где способ дополнительно включает стадию, на которой сначала идентифицируют пациента, имеющего рак с мутацией POLE или POLD.

162. Способ по п. 161, где мутацию POLE или POLD идентифицируют с применением секвенирования.

163. Способ по любому из пп. 152—162, где у пациента имеется рак с микросателлитной нестабильностью.

164. Способ по п. 163, где у пациента имеется рак MSI-H.

165. Способ по п. 164, где рак представляет собой рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD, необязательно неэндометриальный рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD.

166. Способ по п. 164, где у пациента имеется рак MSI-L.

167. Способ по любому из пп. 152—162, где у пациента имеется микросателлитно-стабильный (MSS) рак.

168. Способ по любому из пп. 152—167, где у пациента имеется солидная опухоль.

169. Способ по п. 168, где у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии.

170. Способ по п. 168, где у пациента имеется метастатическая солидная опухоль.

171. Способ по любому из пп. 152—170, где у пациента имеется рак, выбранный из рака головы и шеи, рака легкого, рака почки, рака мочевого пузыря, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, рака шейки матки, вагинального рака, вульварного рака, рака матки, рака эндометрия, рака яичника, рака фаллопиевой трубы, рака молочной железы, рака предстательной железы, опухоли слюнной железы, тимомы, аденокортикальной карциномы, рака пищевода, рака желудка, колоректального рака, рака аппендикса, карциномы уротелиальных клеток, плоскоклеточной карциномы, саркомы мягких тканей, острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, нейробластомы, опухоли CNS, диффузной глиомы ствола головного мозга (DIPG), саркомы Юинга, эмбриональной рабдомиосаркомы (ERS), остеосаркомы или опухоли Вильмса.

172. Способ по любому из пп. 152—171, где рак характеризуется дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации («HRD»).

173. Способ по п. 171, где у пациента имеется рак эндометрия.

174. Способ по п. 173, где у пациента имеется рак эндометрия с микросателлитной нестабильностью.

175. Способ по п. 173, где у пациента имеется рак эндометрия MSI-H.

176. Способ по п. 173, где у пациента имеется рак эндометрия MSS/MSI-L.

177. Способ по п. 171, где у пациента имеется рак молочной железы.

178. Способ по п. 177, где у пациента имеется трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

179. Способ по п. 171, где у пациента имеется рак яичника.

180. Способ по п. 179, где рак яичника представляет собой эпителиальный рак яичника.
181. Способ по п. 171, где у пациента имеется рак легкого.
182. Способ по п. 181, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).
183. Способ по п. 171, где у пациента имеется меланома.
184. Способ по п. 171, где у пациента имеется колоректальный рак.
185. Способ по п. 171, где у пациента имеется плоскоклеточная карцинома.
186. Способ по п. 185, где плоскоклеточная карцинома представляет собой плоскоклеточную карциному ануса, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища или плоскоклеточную карциному вульвы.
187. Способ по п. 171, где у пациента имеется саркома мягких тканей.
188. Способ по п. 187, где у пациента имеется лейомиосаркома.
189. Способ по любому из пп. 152—167, где у пациента имеется гематологический рак.
190. Способ по п. 189, где гематологический рак представляет собой DLBCL, HL, NHL, FL, AML, ALL или MM.
191. Способ по любому из пп. 152—190, где пациента ранее не лечили с помощью метода лечения рака.
192. Способ по любому из пп. 152—190, где пациента ранее лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака.
193. Способ по п. 192, где один или более различных методов лечения рака предусматривают хирургическое вмешательство, радиотерапию, химиотерапию или иммунотерапию.
194. Способ по любому из пп. 152—193, где терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг.
195. Способ по любому из пп. 152—193, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу от приблизительно 100 до 1500 мг.
196. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг или постоянную дозу приблизительно 1500 мг.
197. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза составляет представляет собой постоянную дозу, составляющую от приблизительно 100 до 500 мг.
198. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза составляет представляет собой постоянную дозу, составляющую от приблизительно 1000 до 1500 мг.

199. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 100 мг.
200. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 200 мг.
201. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 300 мг.
202. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг.
203. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 900 мг.
204. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1000 мг.
205. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1100 мг.
206. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1200 мг.
207. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1300 мг.
208. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1400 мг.
209. Способ по п. 195, где терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 1500 мг.
210. Способ по любому из пп. 152—209, где антитело к TIM-3 вводят с интервалом введения один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели, один раз в 4 недели, один раз в 5 недель или один раз в 6 недель.
211. Способ по п. 210, где антитело к TIM-3 вводят с интервалом введения один раз в 2 недели.
212. Способ по п. 210, где антитело к TIM-3 вводят с интервалом введения один раз в 3 недели.
213. Способ по п. 212, где вводят приблизительно 100 мг антитела к TIM-3.
214. Способ по п. 212, где вводят приблизительно 300 мг антитела к TIM-3.
215. Способ по п. 212, где вводят приблизительно 500 мг антитела к TIM-3.
216. Способ по п. 212, где вводят приблизительно 900 мг антитела к TIM-3.
217. Способ по любому из пп. 152—216, где антитело к TIM-3 вводят на протяжении периода, составляющего по меньшей мере 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 недель.
218. Способ по любому из пп. 152—217, где антитело к TIM-3 вводят внутривенно.
219. Способ по п. 218, где антитело к TIM-3 вводят с помощью внутривенной инфузии.

220. Способ по любому из пп. 152—219, где антитело к TIM-3 вводят в сочетании с дополнительным средством терапии.
221. Способ по п. 220, где дополнительное средство терапии представляет собой хирургическое вмешательство, радиотерапию, химиотерапию или иммунотерапию.
222. Способ по п. 220, где дополнительное средство терапии представляет собой средство лечения с помощью ингибитора PARP.
223. Способ по п. 222, где ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб или велипариб.
224. Способ по п. 220, где дополнительное средство терапии предусматривает средство лечения с помощью антитела к PD-1.
225. Способ по п. 224, где антитело к PD-1 представляет собой или содержит TSR-042, ниволумаб, пембролизумаб, PD-1VR или PD-1FL.
226. Способ по п. 224 или п. 225, где антитело к PD-1 представляет собой или содержит TSR-042.
227. Способ по любому из пп. 224—226, где антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 14.
228. Способ по любому из пп. 224—227, где антитело к PD-1 периодически вводят пациенту в дозе от приблизительно 100 до 1000 мг.
229. Способ по п. 228, где антитело к PD-1 периодически вводят пациенту в дозе приблизительно 500 мг.
230. Способ по п. 229, где антитело к PD-1 вводят пациенту один раз в 3 недели.
231. Способ по п. 229 или п. 230, где антитело к PD-1 вводят на протяжении 2-6 циклов.
232. Способ по п. 231, где антитело к PD-1 вводят на протяжении 3 циклов.
233. Способ по п. 231, где антитело к PD-1 вводят на протяжении 4 циклов.
234. Способ по п. 231, где антитело к PD-1 вводят на протяжении 5 циклов.
235. Способ по п. 228, где антитело к PD-1 периодически вводят пациенту в дозе приблизительно 1000 мг.
236. Способ по п. 235, где антитело к PD-1 вводят пациенту один раз в 6 недель или больше.
237. Способ по п. 228, где антитело к PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 3, 4 или 5 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.
238. Способ по п. 237, где антитело к PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 3 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.

239. Способ по п. 237, где антитело к PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 4 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.

240. Способ по п. 237, где антитело к PD-1 вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 5 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше.

241. Способ по любому из пп. 237—240, где вторую дозу 1000 мг вводят один раз в 6 недель.

242. Способ по любому из пп. 237—241, где терапевтически эффективная доза антитела к TIM-3 представляет собой постоянную дозу приблизительно 100 мг.

243. Способ по любому из пп. 237—241, где терапевтически эффективная доза антитела к TIM-3 представляет собой постоянную дозу приблизительно 300 мг.

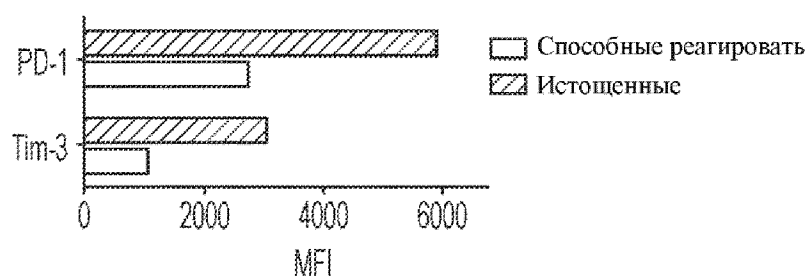
244. Способ по любому из пп. 237—241, где терапевтически эффективная доза антитела к TIM-3 представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг.

245. Способ по любому из пп. 237—241, где терапевтически эффективная доза антитела к TIM-3 представляет собой постоянную дозу приблизительно 900 мг.

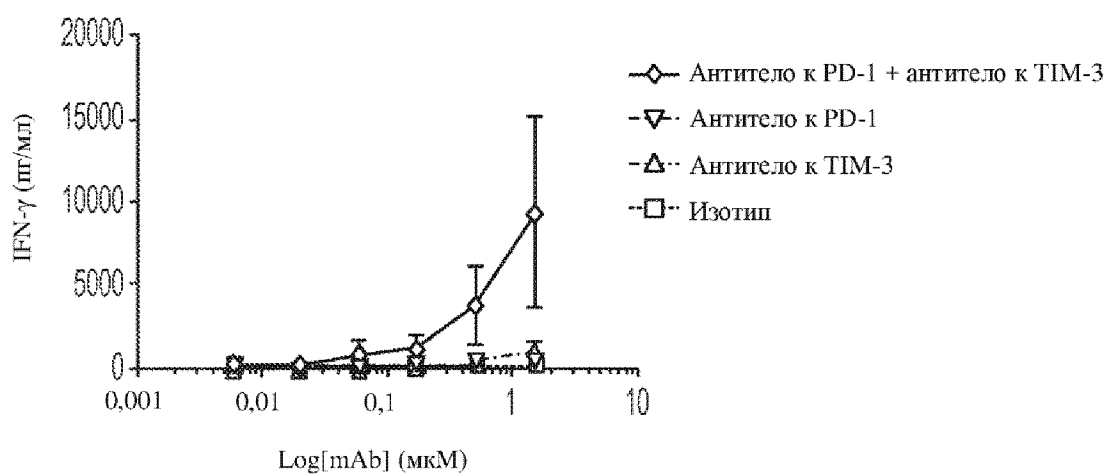
246. Способ по любому из пп. 242—245, где антитело к TIM-3 вводят один раз в три недели.



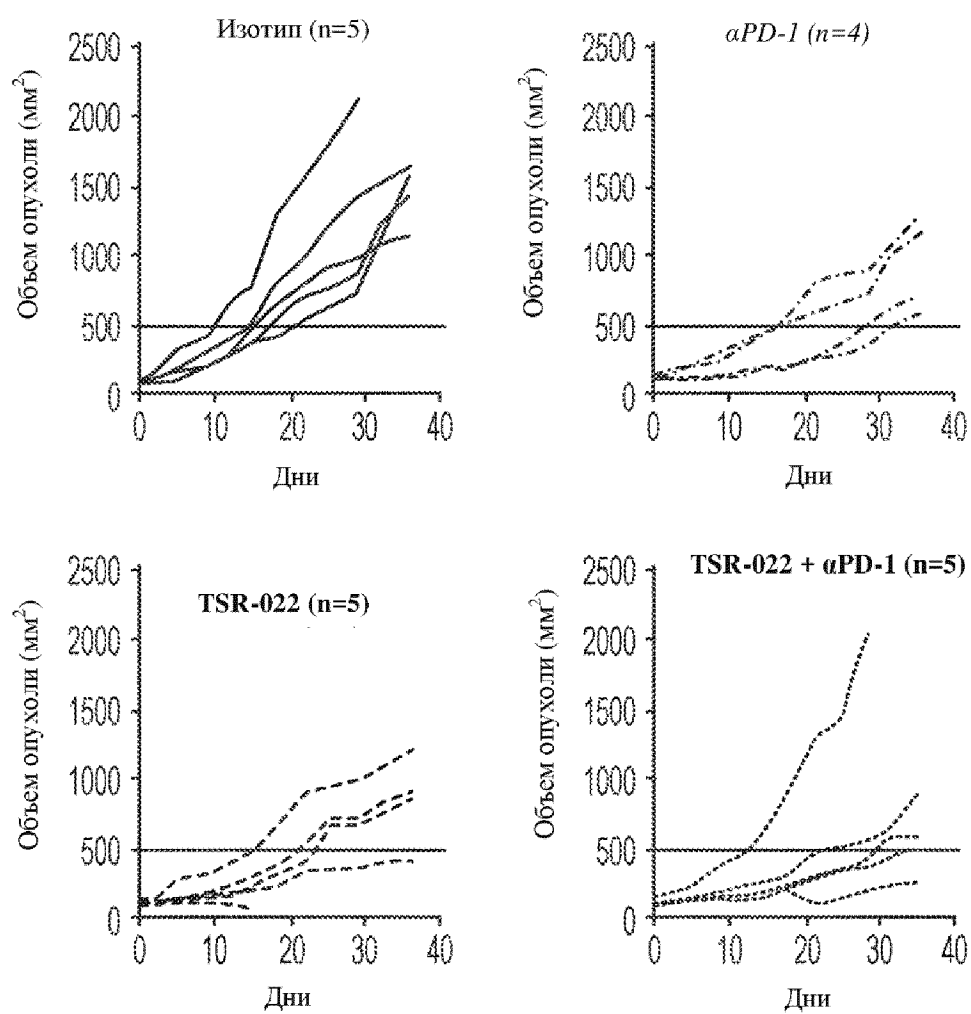
ФИГ. 1



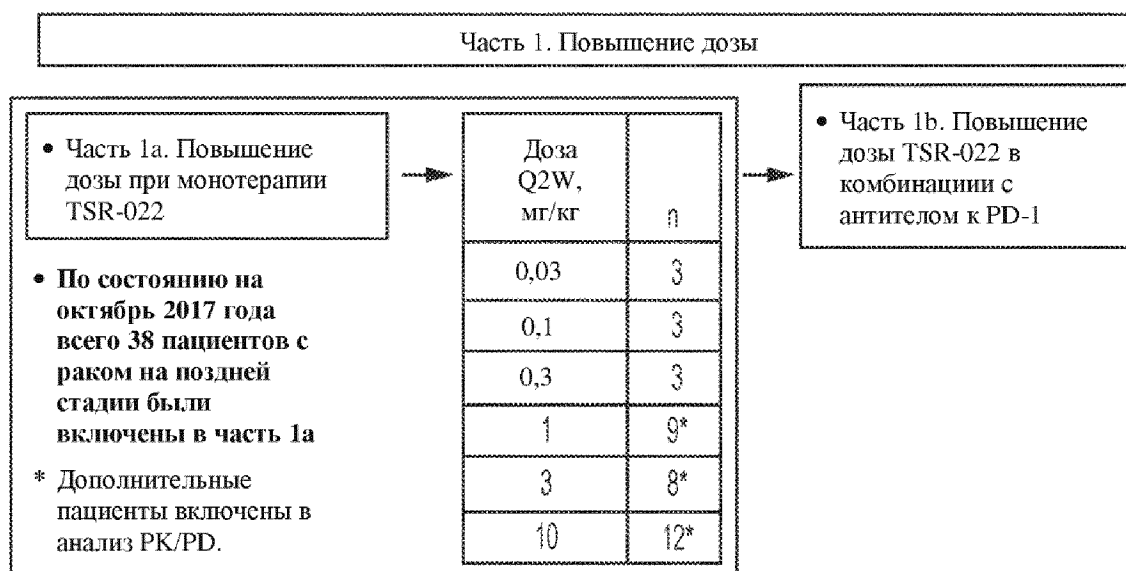
ФИГ. 2А



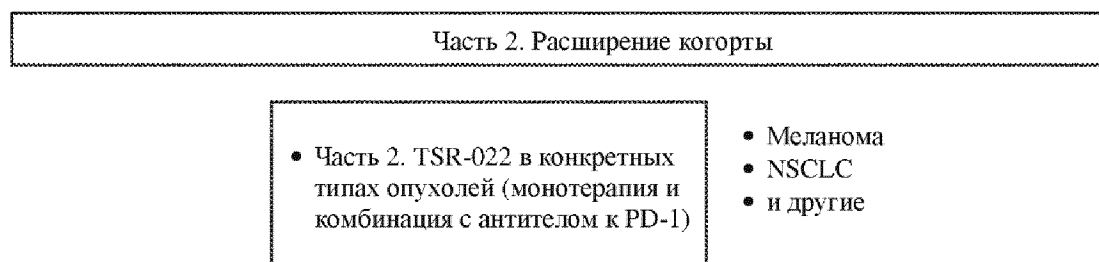
ФИГ. 2В



ФИГ. 3



ФИГ. 4А



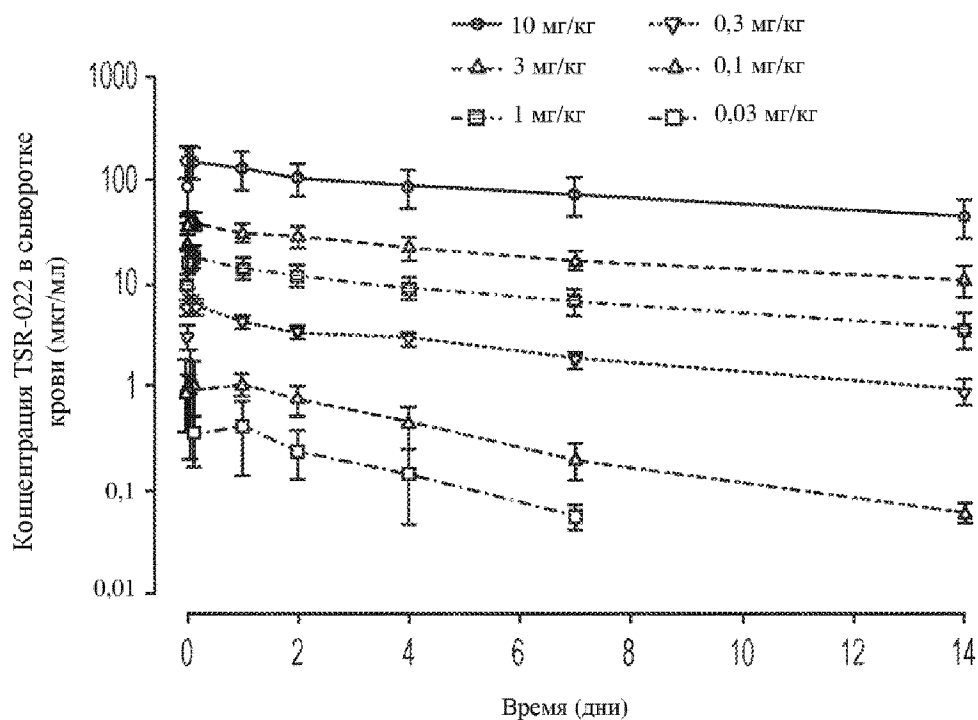
ФИГ. 4В

Характеристики	Все включенные пациенты (N=38)
Возраст, у	
Среднее (SD)	61,0 (13,5)
Медиана (min, max)	61,0 (25, 85)
Пол, n (%)	
Мужской	21 (55,3)
Женский	17 (44,7)
Балл статуса общего состояния здоровья ECOG, n (%)	
0	10 (26,3)
1	28 (73,7)
Количество предыдущих линий лечения, n (%)	
Среднее (SD)	3,2 (2,3)
Медиана (min, max)	2,0 (1, 10)

Опухолевые сайты, N=38	
* Толстая кишка (n=5)	* Плевра (n=1)
* Кожа (n=4)	* Легкое (n=2)
* Яичник (n=1)	* Прямая кишка (n=3)
* Молочная железа (n=2)	* Щитовидная железа (n=2)
* Головной мозг (n=2)	* Печень (n=2)
* Голова и шея (n=2)	* Пищевод (n=1)
* Яичко (n=1)	* Другие (n=10)

ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа;
SD=стандартное отклонение
По состоянию на октябрь 2017 года срез базы данных.

ФИГ. 5



ФИГ. 6А

Занятость рецепторов на периферических моноцитах

Высокая степень занятости

Соотношение
свободный TIM-3:общий TIM-3

0,0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5

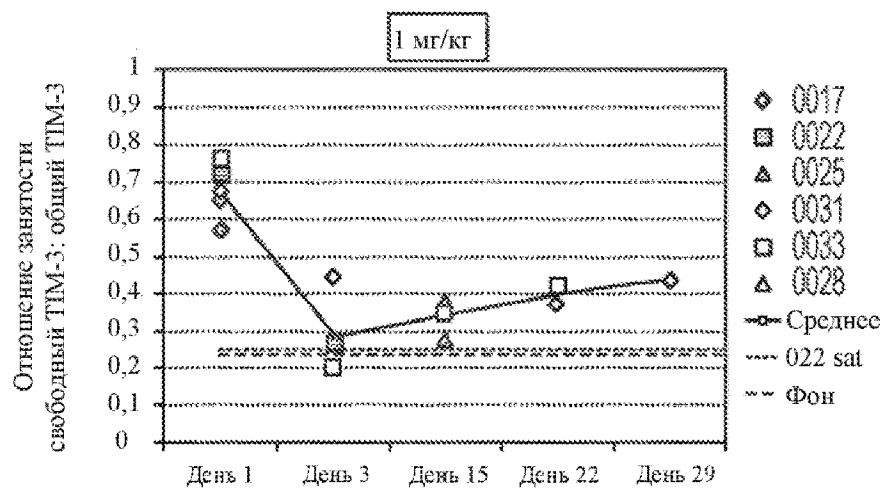
Низкая степень занятости

10² 10³ 10⁴ 10⁵ 10⁶

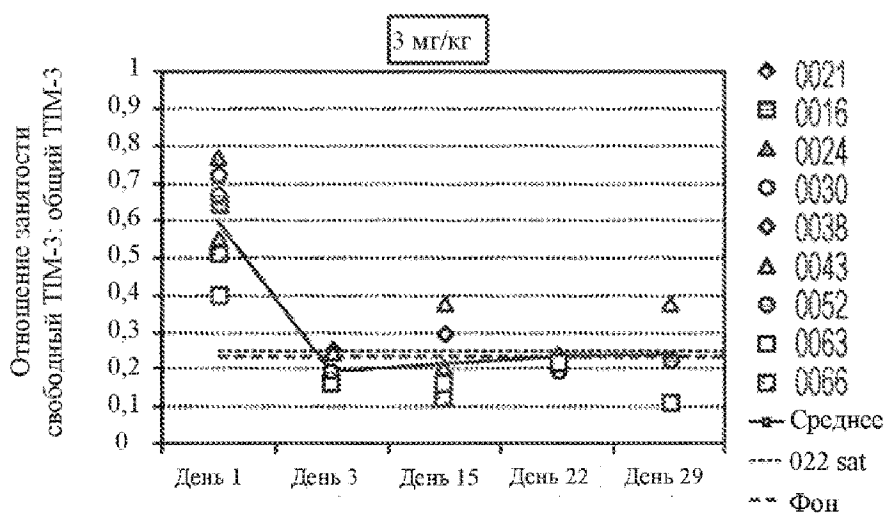
Воздействие TSR-022 (нг/мл)

ФИГ. 6В

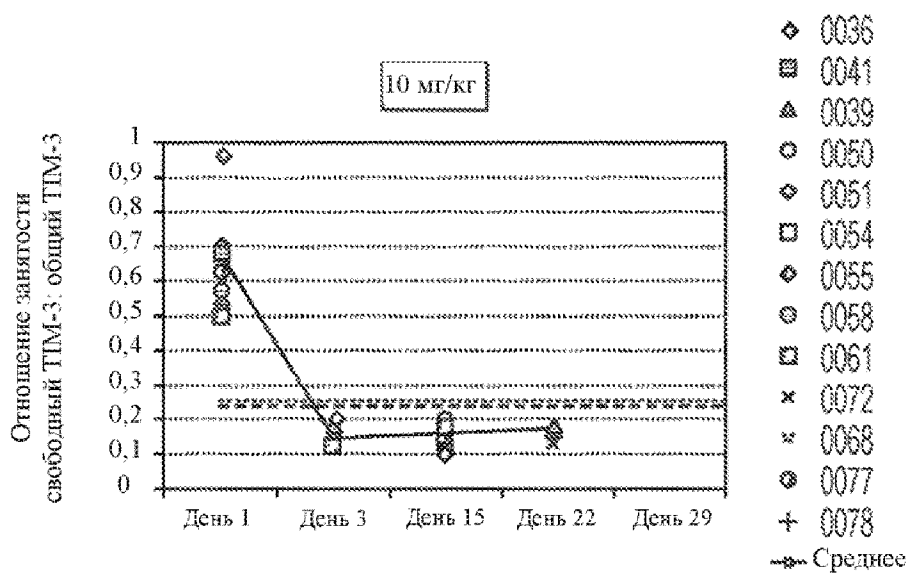
7/12



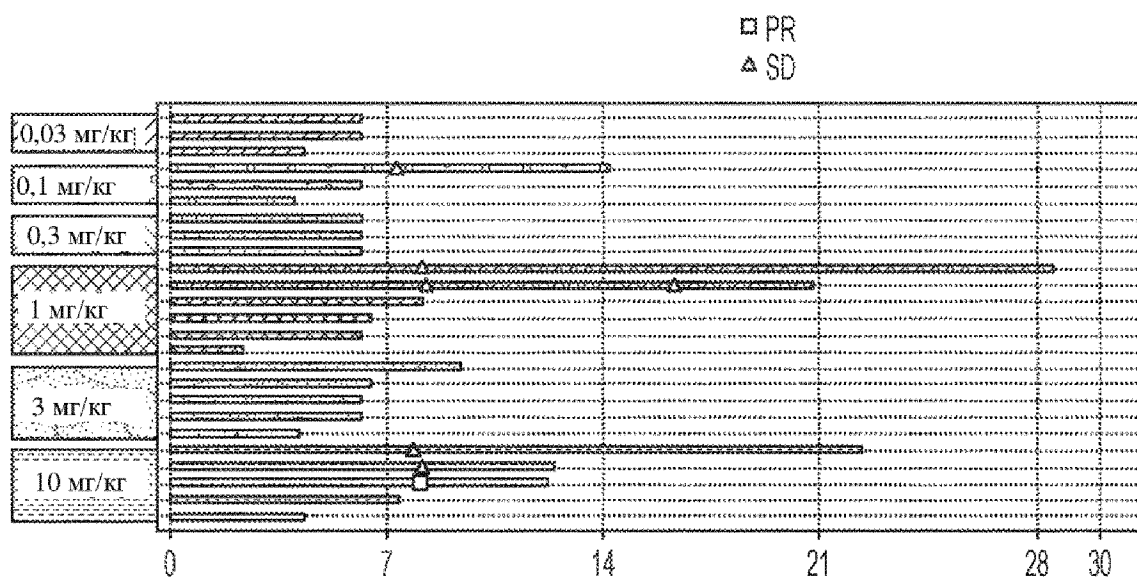
ФИГ. 7А



ФИГ. 7В

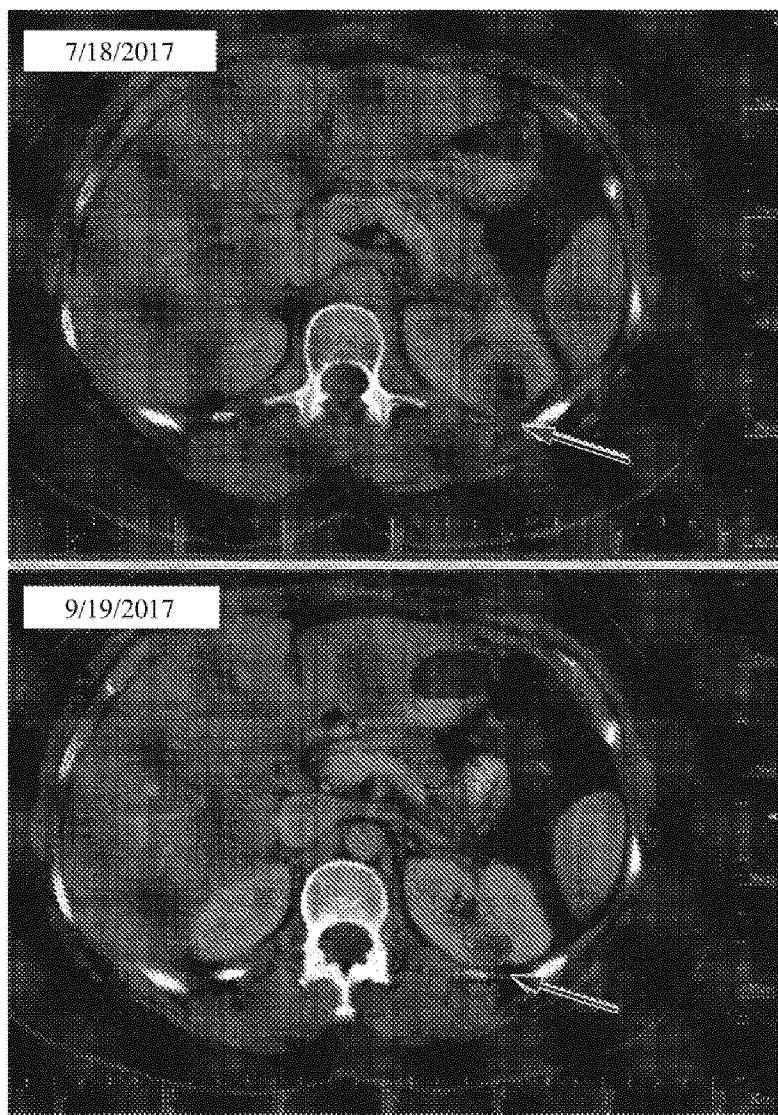


ФИГ. 7С

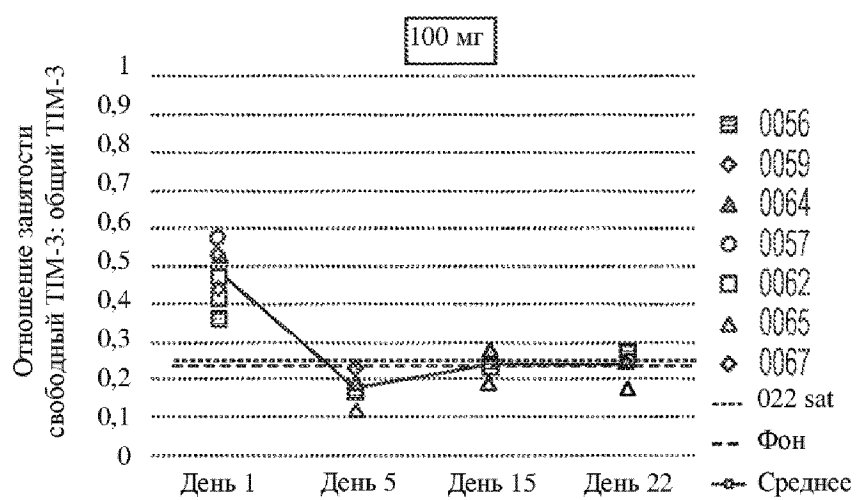


Продолжительность обработки (недели)

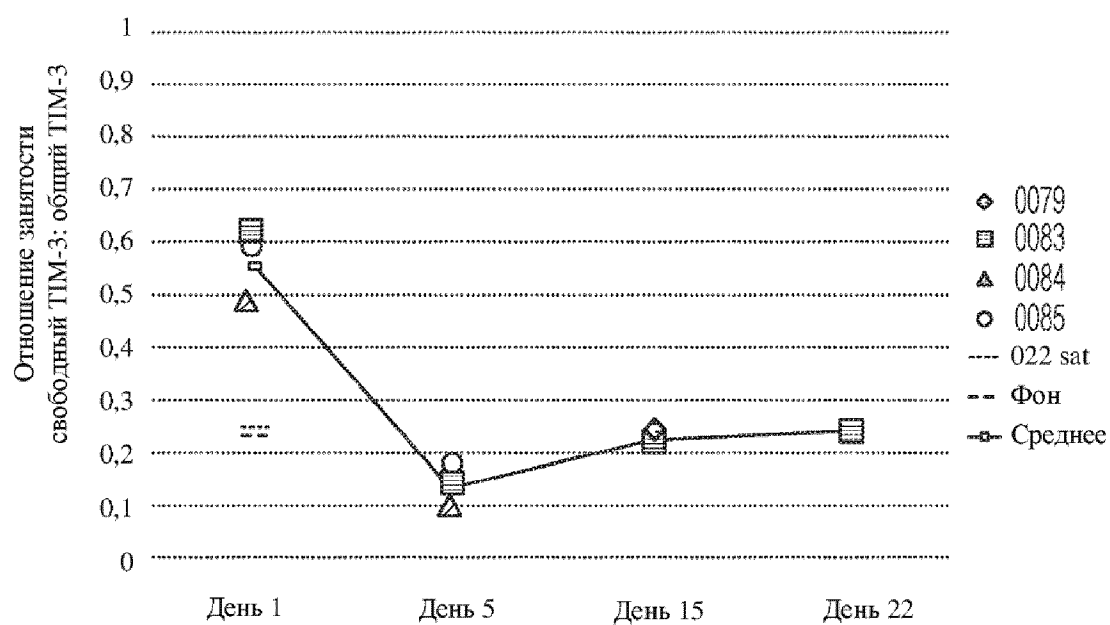
ФИГ. 8



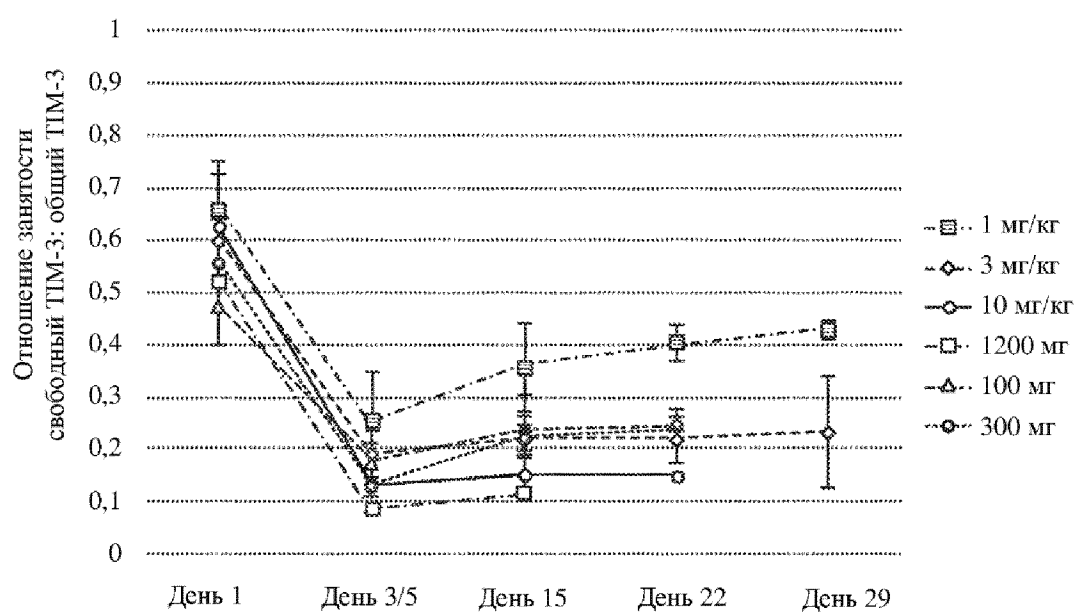
ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12