

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992314 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.17

(22) Дата подачи заявки
2018.04.04

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОТИВОРАКОВАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

(31) 17165111.0; 17197930.5

(32) 2017.04.05; 2017.10.24

(33) EP

(86) PCT/EP2018/058562

(87) WO 2018/185135 2018.10.11

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Рудольф Доротея, Решке Маркус (DE)

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

(57) Изобретение описывает противораковые терапии, включающие применение MDM2 ингибитора в комбинации с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом, каждый из них, как описано в настоящей заявке.

201992314 A1

201992314

A1

ПРОТИВОРАКОВАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

5 Белок-супрессор опухолевого роста p53 представляет собой специфичный к
последовательности транскрипционный фактор и осуществляет центральную роль
в регуляции нескольких клеточных процессов, включая клеточный цикл и
остановку роста, апоптоз, репарацию ДНК, старение, ангиогенез и врожденный
иммунитет. Мышиный двойной микробелок 2 (MDM2) (или его человеческий
10 гомолог, также известный как HDM2) действует путем подавления активности p53
ауторегуляторным образом, и в нормальных клеточных условиях (отсутствие
стресса), MDM2 белок служит для поддержания активности p53 на низких
уровнях. MDM2 непосредственно ингибирует трансактивационную функцию p53,
экспортирует p53 из ядра и способствует опосредованному протеасомой
15 разложению p53 посредством его E3 убиквитин-лигазной активности.
Нарушение регуляции баланса MDM2/p53 путем сверхэкспрессии MDM2 или
путем мутации или потери p53 приводит к злокачественной трансформации
нормальных клеток. В настоящее время известно, что p53 играет решающую роль
в практически всех типах злокачественных новообразований у людей, и мутация
20 или потеря p53 гена может быть идентифицирована у более чем 50 % всех
злокачественных новообразований у людей во всем мире. Анализ 28 различных
типов злокачественных новообразований у людей приблизительно в 4000
образцах опухолей людей продемонстрировал, что MDM2 амплифицирован в 7 %
злокачественных новообразований у людей и что сверхэкспрессия MDM2 путем
25 амплификации и мутаций p53 практически полностью взаимоисключающие
(Momand *и др.*, Nucleic Acid Res (1998) 26:3453-3459).
Вследствие эффективной онкосупрессорной функции p53, исследователи долгое
время пытаются добиться реактивации p53 в качестве потенциальной новой
стратегии противораковой терапии. В опухолях, содержащих p53 дикого типа,
30 MDM2 является основным клеточным ингибитором активности p53, и
сверхэкспрессия MDM2 была обнаружена во многих опухолях у людей.
Поскольку MDM2 ингибирует p53 путем прямого белок-белкового
взаимодействия, то блокирование этого взаимодействия с помощью небольших

молекул изучается в нескольких академических и промышленных фармацевтических лабораториях за последнее десятилетие. Различные непептидные, подобные лекарствам малые молекулы, например, соединения имидазола (*например*, нутлины или RG7112), соединения бензодиазепиндиона, соединения спирооксиндола (*например*, MI-219), замещенные пиперидины, соединения пирролидинона (*например*, PXN820-dl) и их модификации были
 5 выбраны и разработаны с целью блокирования взаимодействия MDM2/p53 в качестве средств реактивации p53 в клетках (Vassilev *и др.*, Science (2004) 303:844-848; Grasberger *и др.*, J Med Chem (2005) 48:909-912; Parks *и др.*, Bioorg
 10 Med Chem Lett (2005) 15:765; Ding *и др.*, J Am Soc (2005) 127:10130-10131; WO 2010/028862, патент US № 7,884,107, WO 2008/119741). Различные эффективные MDM2/p53 ингибиторы оценивали на животных моделях злокачественного новообразования у людей относительно их противоопухолевой активности (Vassilev *и др.*, Science (2004) 303:844-848; Tovar *и др.*, Cancer Res (2013) 73 (8):
 15 2587 – 2597; Ding *и др.*, Journal of Medicinal Chemistry (2013) 56 (14): 5979 – 5983; Rew *и др.*, Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55: 4936 – 4954; Sun *и др.*, Journal of Medicinal Chemistry (2014) 57 (4): 1454 – 1472).

В педиатрической программе доклинических испытаний (PPTP) для NCI ранние свидетельства высокого уровня антипролиферативной активности RG7112, ингибитора взаимодействия MDM2-p53, могут наблюдаться *in vitro* и *in vivo*. В
 20 частности, соединение RG-7112 продемонстрировало цитотоксическую активность с более низкими медианными значениями IC₅₀ для p53 дикого типа по сравнению с линиями мутантных клеток p53 (Carol *и др.*, Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4): 633 - 641). Кроме того, соединение RG-7112 вызывало
 25 ингибирование роста опухоли в моделях ксенотрансплантатов солидных опухолей и было особенно эффективным в моделях с ксенотрансплантатом острого лимфобластного лейкоза (ALL) с перестройкой недифференцированного лейкоза (MLL) (Carol *и др.*, Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4): 633 - 641). Кроме того, антипролиферативная и проапоптозная активность RG7112 наблюдалась в
 30 моделях ксенотрансплантатов острого миелолейкоза (AML) человека и ксенотрансплантатов опухолей предстательной железы человека, включающих p53 дикого типа (Tovar *и др.*, Cancer Res (2013) 73 (8): 2587 - 2597).

Иммунотерапия рака является ветвью онкологии, в которой иммунную систему используют для лечения злокачественного новообразования, которая кардинально отличается от существующих в настоящее время способов лечения, при которых опухоль непосредственно иссекают или лечат. Эта терапевтическая концепция основана на идентификации различных белков на поверхности Т-клеток, которые действуют путем ингибирования иммунной функции этих клеток. Одним из этих белков является PD-1.

PD-1 (Запрограммированная гибель клетки 1) представляет собой белок рецептора клеточной поверхности, экспрессируемый на Т-клетках. Белок функционирует в качестве ингибитора “контрольной точки иммунного ответа”, *то есть* он действует путем модуляции активности клеток в иммунной системе, таким образом, что регулируются и ограничиваются аутоиммунные заболевания. В последнее время было установлено, что многие злокачественные новообразования могут защищать себя от иммунной системы путем модификации ингибиторов “контрольной точки иммунного ответа” и таким образом избегать обнаружения.

PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2, которые взаимодействуют с рецептором клеточной поверхности. При связывании, PD-1 индуцирует внутриклеточный сигнал, который отрицательно регулирует Т-клеточный ответ.

Как было подробно описано выше, PD-1 является ключевым регулятором активности Т-клеток. Недавно во многих различных исследованиях злокачественных новообразований было показано, что молекулы антагонистического PD-1 антитела ниволумаб и пембролизумаб можно использовать для стимуляции иммунной системы и, таким образом, лечения злокачественного новообразования.

Ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3; CD223) представляет собой трансмембранный белок I типа, экспрессируемый главным образом на клеточной поверхности активированных Т-клеток, но также обнаружен в поднаборах NK и дендритных клеток. LAG3 тесно связан с CD4, который представляет собой ко-рецептор для активации Т-хелперных клеток. Обе молекулы имеют четыре экстраклеточных Ig-подобных домена и для их функциональной активности нуждаются в связывании с их лигандом, класса II главного комплекса гистосовместимости (МНС). При связывании с МНС-II, LAG3 индуцирует внутриклеточный сигнал, который отрицательно регулирует Т-клеточный ответ. В

недавних исследованиях было показано, что LAG-3 и PD-1 совместно экспрессируются в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль (TIL), свидетельствуя о том, что они могут способствовать опосредованной опухолью иммуносупрессии. Полагают, что хроническое воздействие антигенов приводит к прогрессирующей инаktivации Т-клеток посредством процесса, называемого “истощением”. Истощенные Т-клетки часто совместно экспрессируют отрицательные регуляторные рецепторы, такие как PD-1 и LAG-3.

Несмотря на перспективные клинические результаты для PD-1 антагонистических моноклональных антител ниволумаба и пембролизумаба, вплоть до 70 % леченных пациентов не отвечают на лечение. Доклинические данные с Т-клетками, полученными от пациентов, а также от сингенных опухолевых мышинных моделей, свидетельствуют о том, что Т-клетки, имеющие происхождение из опухоли, часто экспрессируют другие ингибирующие рецепторы, дополнительно к PD1. Комбинированная нейтрализация PD-1 и LAG-3, используя молекулы антагонистических моноклональных антител, повышает реактивацию Т-клеток и улучшает отторжение опухоли по сравнению с нейтрализацией PD-1 отдельно, на моделях *in vitro* и *in vivo*. На основании этих результатов, полагают, что нейтрализация LAG-3 будет усиливать эффективность антагонистических PD-1 mAb.

Эффективность терапевтических средств может быть улучшена путем применения комбинированных терапий (в особенности, в онкологии) с другими соединениями и/или улучшения схемы дозирования. Даже если концепция комбинирования некоторых терапевтических средств уже была предположена, и несмотря на то, что проводят исследования и клинические испытания различных комбинированных терапий, все еще существует потребность в новых и эффективных терапевтических концепциях для лечения раковых заболеваний, *например*, солидных опухолей, которые демонстрируют преимущества по сравнению со стандартными терапиями, такие как, например, лучший результат лечения, благоприятные эффекты, превосходящая эффективность и/или улучшенная переносимость, такие как, *например*, уменьшенные побочные эффекты комбинированного лечения. Специфически, существует потребность в дополнительных вариантах лечения для пациентов с такими злокачественными новообразованиями, как, *например*, рак легкого (*например*, NSCLC), рак

головного мозга (*например*, глиобластома, также включая метастазы в головной мозг злокачественных новообразований другого происхождения), саркома мягких тканей (*например*, липосаркома) и рак мочеполовой системы (*например*, рак мочевого пузыря).

5 Таким образом, задачей настоящего изобретения является обеспечение комбинированных лечений/способов комбинированного лечения, обеспечивающих определенные преимущества по сравнению с
лечениями/способами лечения, используемыми в настоящее время и/или известными из уровня техники. Эти преимущества могут включать эффективность
10 *in vivo* (*например*, улучшенный клинический ответ, выраженность ответа, увеличение скорости ответа, продолжительность ответа, скорость стабилизации заболевания, продолжительность стабилизации, время до прогрессирования заболевания, выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общую выживаемость (OS), позднее проявление резистентности и др.), безопасное и
15 хорошо переносимое введение и уменьшенную частоту и тяжесть нежелательных явлений.

В этом контексте, изобретатели настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение ингибитора взаимодействия между MDM2 и p53 (также называемого в настоящей заявке “MDM2 ингибитор”) в комбинации с PD-1
20 (Запрограммированная гибель клетки 1) антагонистом, *то есть* предпочтительно анти-PD-1 или *анти*-PD-L1 антителом в контексте изобретения, и с LAG-3 (Ген активации лимфоцитов-3) антагонистом, *то есть* предпочтительно анти-LAG-3 антителом, имеет потенциал улучшать клинический исход по сравнению с применением либо MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста или LAG-3 антагониста
25 отдельно или любой двухкомпонентной комбинации этих терапевтических средств.

Таким образом, изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения онкологических или гиперпролиферативных заболеваний, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, включающим комбинированное введение MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста и
30 LAG-3 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, а также к медицинским применениям, применениям, к фармацевтическим композициям или комбинациям и наборам, содержащим такие терапевтические средства.

Кроме того, изобретение относится к *противораковым* терапиям, включающим применение MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста и LAG-3 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, в комбинации.

Для лечения заболеваний онкологической природы, уже было предложено большое количество противораковых средств (включая мишенеспецифические и мишенеспецифические противораковые средства), которые можно использовать в качестве монотерапии или в качестве комбинированной терапии, действующей более одного средства (*например*, терапия с применением двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинации) и/или которую можно комбинировать с радиотерапией (*например*, воздействие облучением), радио-иммунотерапией и/или хирургией.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение комбинированных терапий с терапевтическими средствами, описанными в настоящей заявке, для лечения или контролирования различных злокачественных новообразований (*например*, на основании кооперативных, комплементарных, интерактивных или улучшающих эффектов активных компонентов, задействованных в комбинацию).

Таким образом, в одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества MDM2 ингибитора, терапевтически эффективного количества PD-1 антагониста и терапевтически эффективного количества LAG-3 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте способ лечения и/или предотвращения дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящей заявке.

Такое комбинированное лечение можно осуществлять в виде нефиксированной (*например*, свободной) комбинации веществ или в форме фиксированной комбинации, включая набор из частей.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает комбинацию MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста и LAG-3 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, в особенности для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности

злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества комбинации.

В другом аспекте комбинация дополнительно включает одно или несколько
5 дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к MDM2 ингибитору, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где
10 указанный способ включает введение MDM2 ингибитора в комбинации с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке, пациенту, который в этом нуждается.

В другом аспекте способ лечения и/или предотвращения дополнительно включает введение в комбинации с одним или несколькими дополнительными
15 терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к PD-1 антагонисту, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где
20 указанный способ включает введение PD-1 антагониста в комбинации с MDM2 ингибитором и LAG-3 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке, пациенту, который в этом нуждается.

В другом аспекте способ лечения и/или предотвращения дополнительно включает введение в комбинации с одним или несколькими дополнительными
25 терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к LAG-3 антагонисту, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где
30 указанный способ включает введение LAG-3 антагониста в комбинации с MDM2 ингибитором и PD-1 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке, пациенту, который в этом нуждается.

В другом аспекте способ лечения и/или предотвращения дополнительно включает введение в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к набору, содержащему

- 5 • первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую MDM2 ингибитор, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ,
- 10 • вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ, и
- 15 • третью фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую LAG-3 антагонист, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ.

В другом аспекте набор содержит одну или несколько дополнительных фармацевтических композиций или дозированных форм, каждая из которых содержит одно дополнительное терапевтическое средство, как описано в
20 настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ.

В другом аспекте, изобретение относится к вышеуказанным наборам, дополнительно содержащим

- 25 • листок-вкладыш, содержащий напечатанные инструкции для одновременного, конкурентного, один за другим, последовательного, альтернативного или раздельного применения для лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, у пациента, который в этом нуждается.

30 В другом аспекте, изобретение относится к вышеуказанным наборам для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей

- MDM2 ингибитор, как описано в настоящей заявке,
- PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке,
- 5 • LAG-3 антагонист, как описано в настоящей заявке, и
- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ.

В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит одно или несколько дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящей заявке.

- 10 В другом аспекте, изобретение относится к применению MDM2 ингибитора, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где MDM2 ингибитор
- 15 применяют в комбинации с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке.

- В другом аспекте применения MDM2 ингибитора, MDM2 ингибитор применяют в комбинации с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке, и одним или несколькими дополнительными терапевтическими
- 20 средствами, как описано в настоящей заявке.

- В другом аспекте, изобретение относится к применению PD-1 антагониста, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного
- 25 новообразования, как описано в настоящей заявке, где PD-1 антагонист применяют в комбинации с MDM2 ингибитором и LAG-3 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке.

- В другом аспекте применения PD-1 антагониста, PD-1 антагонист применяют в комбинации с MDM2 ингибитором и LAG-3 антагонистом, каждый, как описано в
- 30 настоящей заявке, и одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к применению LAG-3 антагониста, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции

для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где LAG-3 антагонист применяют в комбинации с MDM2 ингибитором и PD-1 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте применения LAG-3 антагониста, LAG-3 антагонист применяют в комбинации с MDM2 ингибитором и PD-1 антагонистом, каждый, как описано в настоящей заявке, и одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к применению MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста и LAG-3 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к применению MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста, LAG-3 антагониста и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, каждый, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к комбинации, фармацевтической композиции или набору в соответствии с изобретением, каждый, как описано в настоящей заявке, включающей (му), состоящей (му) или по существу состоящей (му) из MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста и LAG-3 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке.

Изобретение также охватывает применение ингибитора взаимодействия между MDM2 и p53 (также называемого в настоящей заявке “MDM2 ингибитор”) в комбинации с PD-1 (Запрограммированная гибель клетки 1) антагонистом, *то есть* предпочтительно анти-PD-1 или *анти*-PD-L1 антителом или с LAG-3 (Ген

активации лимфоцитов-3) антагонистом, *то есть* предпочтительно анти-LAG-3 антителом. MDM2 ингибитор представляет собой предпочтительно любое соединение, описанное в вариантах осуществления A1-A47, PD-1 антагонист представляет собой любое соединение, описанное в вариантах осуществления B1-
 5 B15, и LAG-3 антагонист представляет собой любое соединение, описанное в вариантах осуществления C1-C12.

Изобретение также охватывает способы лечения и/или предотвращения онкологических или гиперпролиферативных заболеваний, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, включающие
 10 комбинированное введение MDM2 ингибитора и PD-1 антагониста или MDM2 ингибитора и LAG-3 антагониста, каждый, как описано в настоящей заявке, а также к медицинским применениям, применениям, к фармацевтическим композициям или комбинациям и наборам, содержащим такие терапевтические средства.

15 Кроме того, изобретение также охватывает *противораковые* терапии, включающие применение MDM2 ингибитора в комбинации с PD-1 антагонистом или MDM2 ингибитора в комбинации с LAG-3 антагонистом.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 представлена противоопухолевая активность типичного MDM2
 20 ингибитора BIA-1 в качестве отдельно взятого средства или в комбинации с RMP1-14, зондовым антителом к мышинному PD-1, или в комбинации с RMP1-14 и C9B7W, зондовым антителом к мышинному LAG-3, по сравнению с наполнителем/изотипом или RMP1-14 отдельно взятым средством или C9B7W отдельно взятым средством или комбинации RMP1-14 и C9B7W на подкожной
 25 сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из меланомной клеточной линии B16-F10 у C57BL/6 мышей.

На фигуре 2 представлено число респондеров, определенных как количество животных с опухолью, которая имела относительный объем опухоли < 1 в день 32 по сравнению с началом лечения в день 1, для каждой леченной группы
 30 исследования, представленной на фигуре 1.

На фигуре 3 представлена противоопухолевая активность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 в качестве отдельно взятого средства или в комбинации с RMP1-14, зондовым антителом к мышинному PD-1, или в комбинации с RMP1-14 и

C9B7W, зондовым антителом к мышиному LAG-3, по сравнению с наполнителем/изотипом или RMP1-14 отдельно взятым средством или C9B7W отдельно взятым средством или комбинацией RMP1-14 и C9B7W на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака ободочной кишки Colon26 у Balb/c мышей.

На фигуре 4 представлено число респондеров, определенных как количество животных с опухолью, которая имела относительный объем опухоли < 1 в день 38 по сравнению с началом лечения в день 1, для каждой леченной группы исследования, представленной на фигуре 3.

На фигуре 5 представлена противоопухолевая активность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 в качестве отдельно взятого средства или в комбинации с C9B7W, зондовым антителом к мышиному LAG-3, или в комбинации с RMP1-14, зондовым антителом к мышиному PD-1, и C9B7W по сравнению с наполнителем/изотипом или C9B7W отдельно взятым средством на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака ободочной кишки Colon26 у Balb/c мышей.

На фигуре 6 представлено число респондеров, определенных как количество животных с опухолью, которая имела относительный объем опухоли < 1 в день 31 по сравнению с началом лечения в день 1, для каждой леченной группы исследования, представленной на фигуре 5.

На фигуре 7: ASB-XIV мышей, несущих опухоль, предварительно лечили в течение 8 дней с применением RMP1-14, зондового антитела к мышиному PD-1, и тех животные, которые не проявили роста опухоли по сравнению с контролем, рандомизировали при объеме опухоли приблизительно 400 мм^3 для последующего лечения, с применением либо типичного MDM2 ингибитора BIA-1 в комбинации с RMP1-14 и C9B7W, зондовым антителом к мышиному LAG-3, или наполнителя/изотипа, RMP1-14 отдельно взятого средства или комбинации RMP1-14 и C9B7W

На фигуре 8 представлена противоопухолевая активность типичного MDM2 ингибитора HDM-201 в комбинации с RMP1-14, зондовым антителом к мышиному PD-1, и C9B/W, зондовым антителом к мышиному LAG-3 на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака ободочной кишки Colon26 у Balb/c мышей.

MDM2 ингибитор

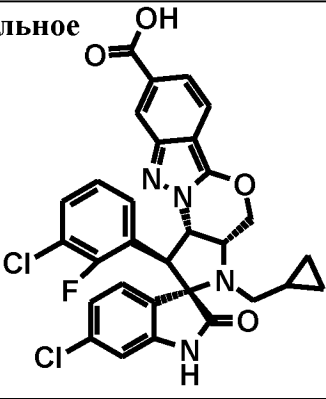
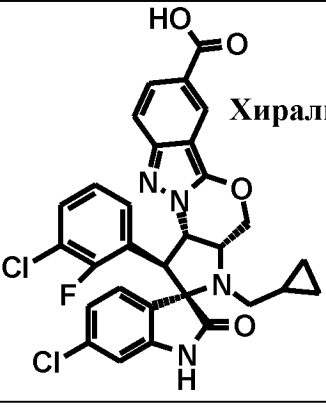
MDM2 ингибитор в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой соединение, которое ингибирует взаимодействие MDM2 и p53.

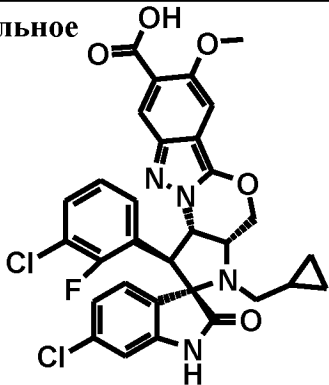
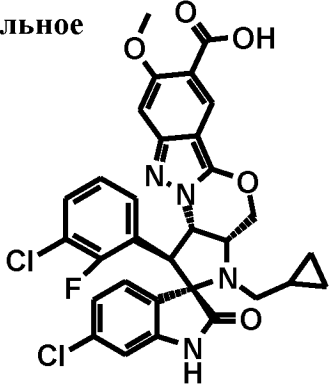
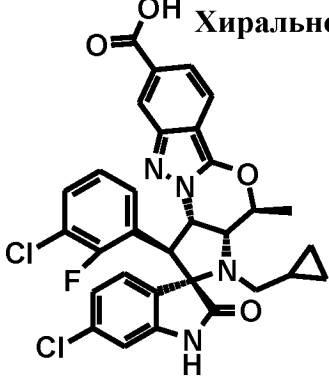
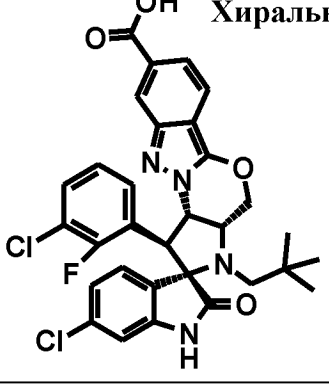
5 Предпочтительно, MDM2 ингибитор в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления выбирают из группы, включающей следующие компоненты (**A0**):

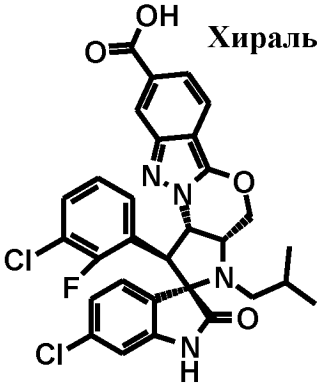
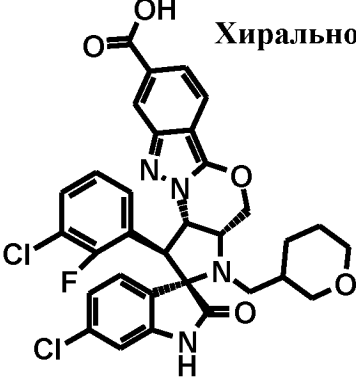
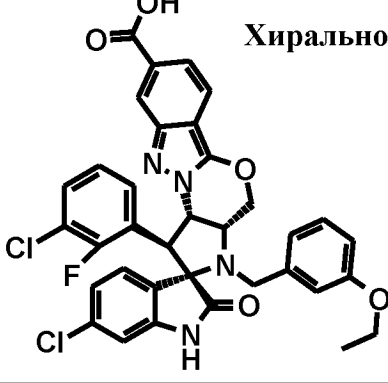
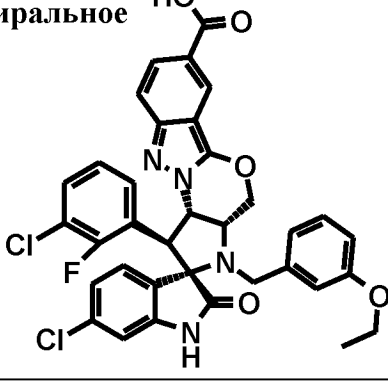
- MDM2 ингибитор (*то есть* соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2015/155332, или его фармацевтически приемлемую соль;
- 10 • MDM2 ингибитор (*то есть* соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2016/001376, или его фармацевтически приемлемую соль;
- MDM2 ингибитор (*то есть* соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2016/026937, или его фармацевтически приемлемую соль;
- 15 • MDM2 ингибитор (*то есть* соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2017/060431, или его фармацевтически приемлемую соль;
- MDM2 ингибитор (*то есть* соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2013/111105, или его фармацевтически приемлемую соль;
- MDM2 ингибитор (*то есть* соединение) как (в общем и/или специфически) описано в WO 2011/076786, или его фармацевтически приемлемую соль;
- 20 • HDM-201, *то есть* Пример 102 в WO 2013/111105 (страница 207), или его фармацевтически приемлемую соль;
- NVP-CGM097, *то есть* Пример 106 в WO 2011/076786 (страница 265), или его фармацевтически приемлемую соль;
- 25 • MDM2 ингибитор, известен как RG-7112, или его фармацевтически приемлемую соль;
- MDM2 ингибитор, известен как МК-8242, или его фармацевтически приемлемую соль;
- MDM2 ингибитор, известен как RG-7388, или его фармацевтически приемлемую соль;
- 30 • MDM2 ингибитор, известен как SAR405838, или его фармацевтически приемлемую соль;

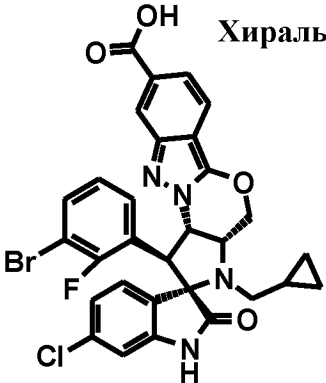
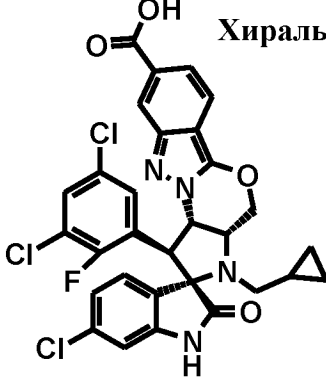
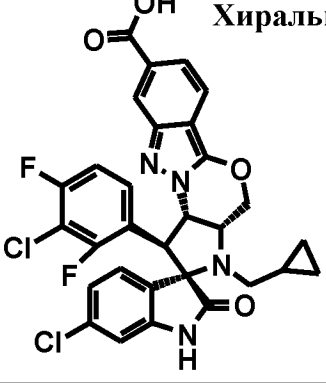
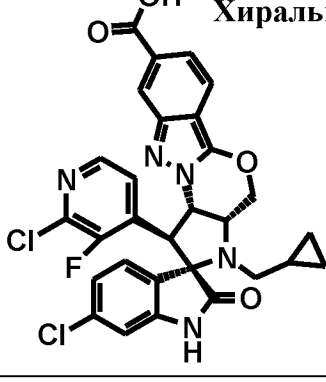
- MDM2 ингибитор, известен как AMG-232, или его фармацевтически приемлемую соль;
- MDM2 ингибитор, известен как DS-3032, или его фармацевтически приемлемую соль;
- 5 • MDM2 ингибитор, известен как RG-7775, или его фармацевтически приемлемую соль;
- MDM2 ингибитор, известен как APG-115, или его фармацевтически приемлемую соль;
- 10 • любой из MDM2 ингибиторов 1 - 36 в таблице 1, как описано в WO 2017/060431, или его фармацевтически приемлемую соль:

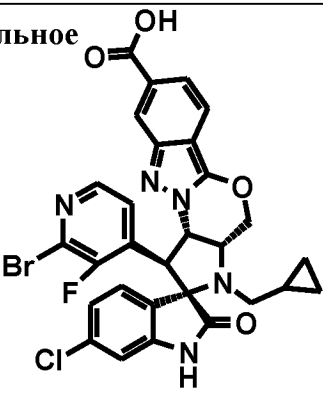
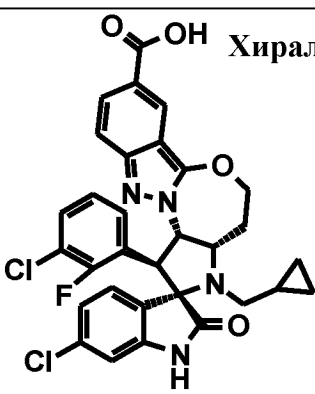
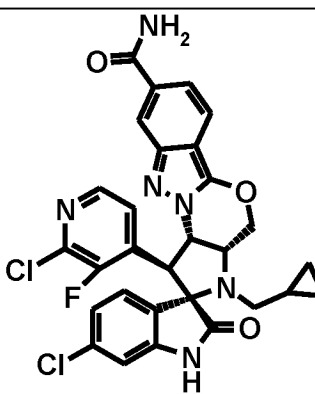
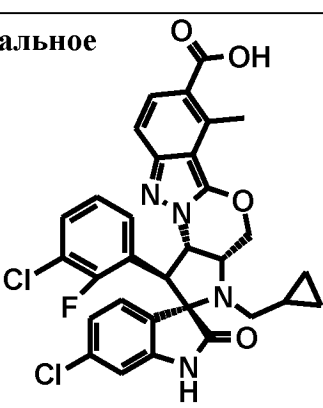
Таблица 1

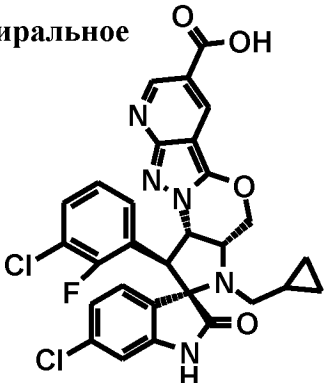
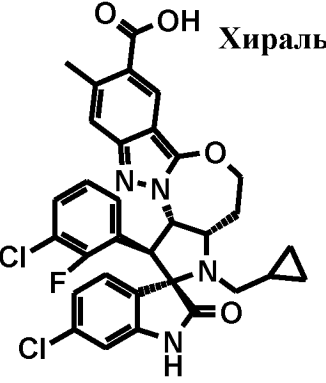
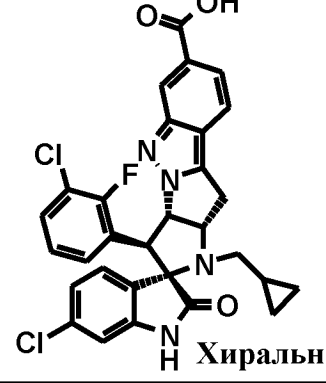
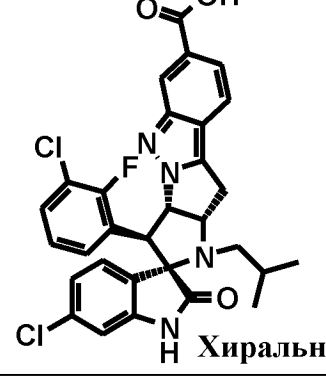
1	Хиральное 
2	 Хиральное

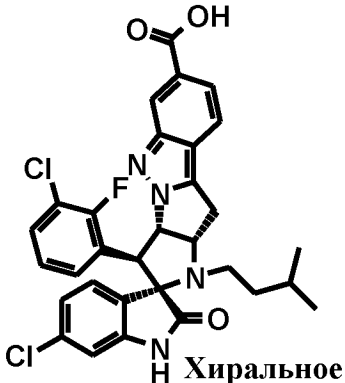
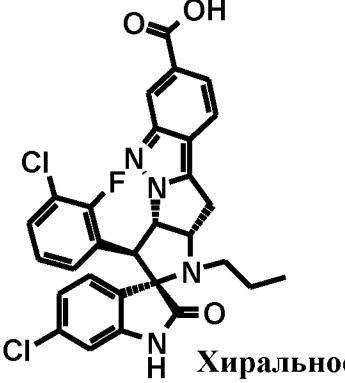
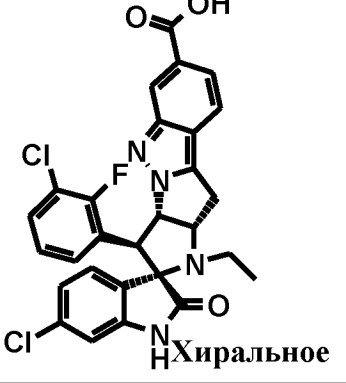
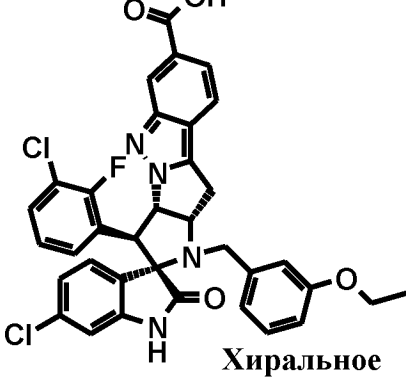
3	Хиральное 
4	Хиральное 
5	Хиральное 
6	Хиральное 

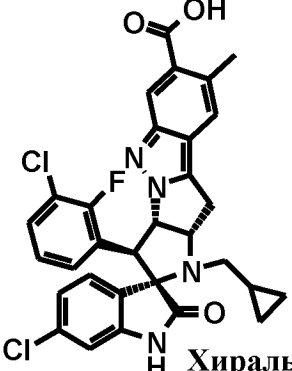
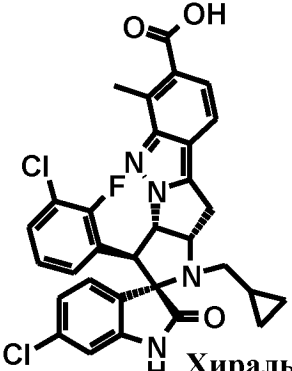
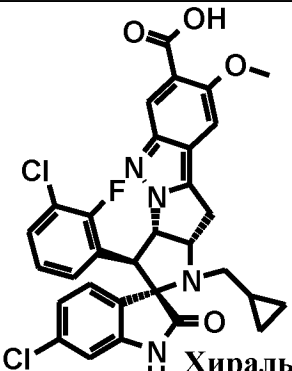
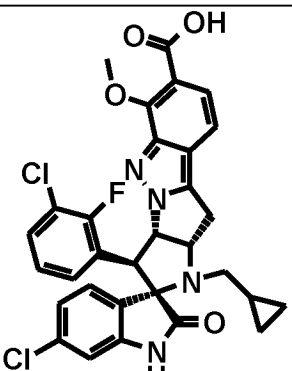
7	Хиральное 
8	Хиральное 
9	Хиральное 
10	Хиральное 

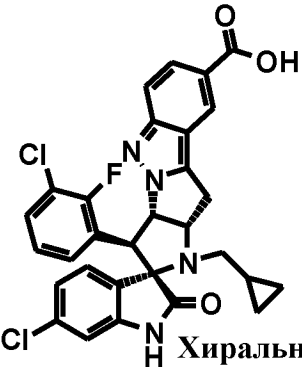
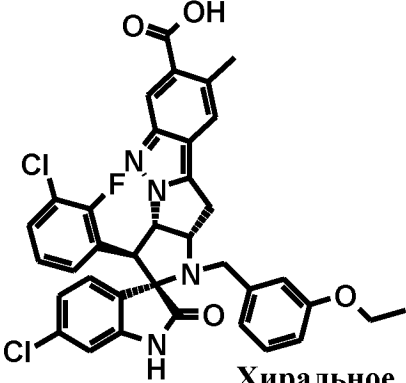
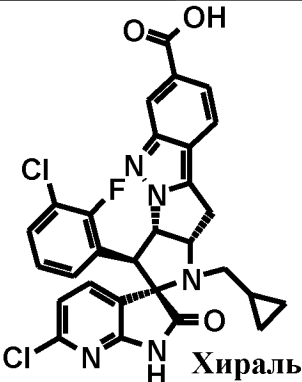
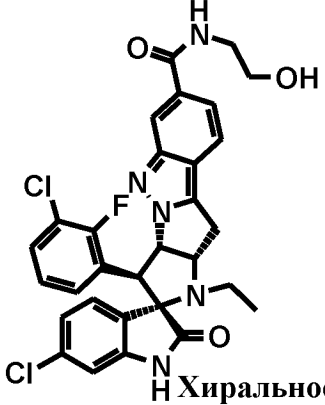
11	Хиральное 
12	Хиральное 
13	Хиральное 
14	Хиральное 

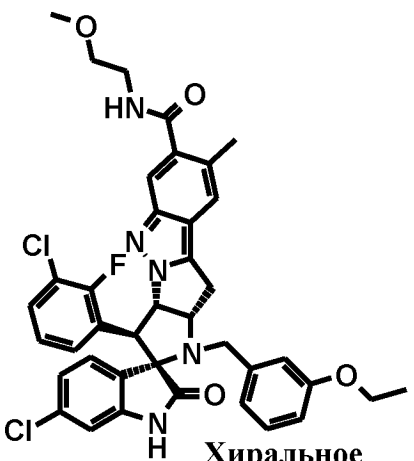
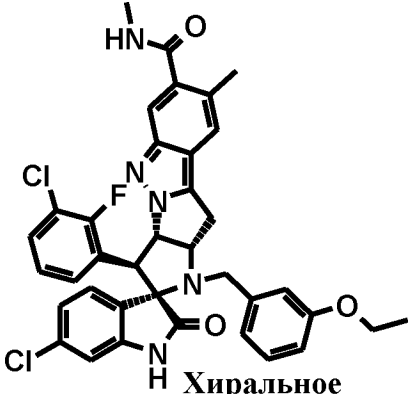
15	Хиральное 
16	Хиральное 
17	
18	Хиральное 

19	Хиральное 
20	Хиральное 
21	 Хиральное
22	 Хиральное

23	 Хиральное
24	 Хиральное
25	 Хиральное
26	 Хиральное

27	 Хиральное
28	 Хиральное
29	 Хиральное
30	 Хиральное

31	 Хиральное
32	 Хиральное
33	 Хиральное
34	 Хиральное

35	 Хиральное
36	 Хиральное

Термин “MDM2 ингибитор”, как используется в настоящей заявке, также включает MDM2 ингибиторы, перечисленные выше, в форме таутомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (включая гидрат или сольват фармацевтически приемлемой соли). Он также включает MDM2 ингибитор во всех его твердых, предпочтительно кристаллических, формах и во всех кристаллических формах его фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов (включая гидраты и сольваты фармацевтически приемлемых солей).

Все MDM2 ингибиторы, перечисленные выше, известны из уровня техники с соответствующим синтезом и свойствами. Все патентные заявки, на которые ссылаются выше, полностью включены в данную заявку путем ссылки.

В одном варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой HDM-201 или его фармацевтически приемлемую соль **(A1)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой NVP-CGM097 или его фармацевтически приемлемую соль **(A2)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой соединение 1 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A3)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой соединение 34 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A36)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой соединение 35 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A37)**.

- 5 В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой соединение 36 в таблице 1 или его фармацевтически приемлемую соль **(A38)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой RG-7112 или его фармацевтически приемлемую соль **(A39)**.

- 10 В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой МК-8242 или его фармацевтически приемлемую соль **(A40)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой RG-7388 или его фармацевтически приемлемую соль **(A41)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой RG-7388 или его фармацевтически приемлемую соль **(A42)**.

- 15 В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой SAR405838 или его фармацевтически приемлемую соль **(A43)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой AMG-232 или его фармацевтически приемлемую соль **(A44)**.

- 20 В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой DS-3032 или его фармацевтически приемлемую соль **(A45)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой RG-7775 или его фармацевтически приемлемую соль **(A46)**.

В другом варианте осуществления MDM2 ингибитор представляет собой APG-115 или его фармацевтически приемлемую соль **(A47)**.

- 25 Все варианты осуществления **(A1) - (A47)** представляют собой предпочтительные варианты осуществления варианта осуществления **(A0)** по отношению к природе MDM2 ингибитора.

Для применения в терапии, MDM2 ингибитор включают в фармацевтические композиции, подходящие для облегчения введения животным или людям.

- 30 Типические фармацевтическая композиции для введения MDM2 ингибитора согласно изобретению включают, например, таблетки, капсулы, суппозитории, растворы, *например*, растворы для инъекций (п/к, в/в, в/м) и инфузии, эликсиры, эмульсии или диспергируемые порошки. Содержание фармацевтически активного

(ых) соединения (й) может находиться в диапазоне от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно 40 - 60 мас.% композиции в целом, *например*, в количествах, которых достаточно для достижения желательного интервала дозирования. Единичные дозировки, при необходимости, могут вводиться несколько раз в день для доставки желательной общей суточной дозы.

Типичные таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного (ых) вещества (в), необязательно в комбинации, с известными наполнителями, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция, целлюлоза или лактоза, агентами, вызывающими дезинтеграцию, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота или кроссповидон, связующими, такими как крахмал или желатин, лубрикантами, такими как стеарат магния или тальк и/или агентами для замедления высвобождения, такими как карбоксиметил целлюлоза, ацетатфталат целлюлозы, или поливинилацетат. Таблетки могут быть приготовлены с помощью обычных процессов, таких как, *например*, путем прямого прессования или вальцевания. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Покрытые таблетки соответственно изготавливают путем покрытия ядер, изготовленных аналогично таблеткам, веществами, которые обычно применяются для покрытия таблеток, такими, как коллидон или шеллак, гуммиарабик, тальк, диоксид титана или сахар. Для достижения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из многих слоев. Подобным образом покрытие таблеток может состоять из многих слоев для достижения отсроченного высвобождения, возможно, с применением вспомогательных веществ, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие вещество (а), дополнительно могут содержать подсластитель, такой, как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель аромата, например, ароматизатор, такой, как ванилин или апельсиновый экстракт. Они также могут содержать адъюванты и загустители суспензии, такие, как натрий карбоксиметилцеллюлоза, смачивающие вещества, такие, как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие, как *n*-гидроксibenзоаты.

Растворы для инъекций и инфузий приготавливают обычным способом, например, путем добавления изотонических агентов, консервантов, таких, как *n*-

гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких, как соли щелочных металлов с этилендиаминтетрауксусной кислотой, необязательно с применением эмульгаторов и/или диспергаторов, тогда как в случае применения в качестве разбавителя воды необязательно могут применяться, например, органические растворители в качестве сольватирующих агентов или агентов, способствующих растворению, и переносят в сосуды для инъекций или ампулы или бутылки для инфузий.

Капсулы, содержащие действующее (ие) вещество (а), могут быть приготовлены, например, путем смешивания действующего (их) вещества (в) с инертными носителями, такими, как лактоза или сорбит, и помещения их в желатиновые капсулы.

Типичные суппозитории могут быть приготовлены, например, путем смешивания действующего (их) вещества (в) с носителями, предусмотренными для этой цели, такими, как нейтральные жиры или полиэтиленгликоли или их производные.

К вспомогательным веществам, которые могут применяться, относятся, например, вода, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие, как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие, как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодиспергированные кремниевые кислоты и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные щелоки, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и лубриканты (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

MDM2 ингибитор согласно настоящему изобретению и во всех его вариантах осуществления вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или парентеральным путем, наиболее предпочтительно – пероральным путем. Для перорального введения таблетки могут содержать, помимо вышеупомянутых носителей, добавки, такие, как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат вместе с различными добавками, такими, как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т. п. Кроме того, лубриканты, такие, как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, могут одновременно

применяться для процесса таблетирования. В случае водных суспензий действующие вещества комбинируют с различными усилителями аромата или красителями, дополнительно к вышеупомянутым вспомогательным веществам.

Для парентерального применения применяют растворы действующих веществ с соответствующими жидкими носителями.

Доза для перорального применения для MDM2 ингибиторов, в особенности, для MDM2 ингибиторов в таблице 1, составляет от 1 мг до 2000 мг на дозу (*например*, 10 мг до 1000 мг на дозу; в более предпочтительном варианте осуществления от 10 мг до 500 мг на дозу; наиболее предпочтительно составляет от 10 мг до 100 мг на дозу). Все представленные количества относятся к свободному основанию MDM2 ингибитора и могут быть пропорционально более высокие, если используют фармацевтически приемлемую соль или другую твердую форму.

В одном варианте осуществления MDM2 ингибитор, в особенности, MDM2 ингибитор в таблице 1, дозируют один раз в сутки (q.d.).

В одном варианте осуществления MDM2 ингибитор, в особенности, MDM2 ингибитор в таблице 1, дозируют в день 1 и день 8 28-дневного цикла.

В одном варианте осуществления MDM2 ингибитор, в особенности, MDM2 ингибитор в таблице 1, дозируют в день 1 28-дневного цикла.

В одном варианте осуществления MDM2 ингибитор дозируют в день 1 до дня 7 28-дневного цикла.

Доза для внутривенного применения составляет от 1 мг до 1000 мг в час, предпочтительно в интервале от 5 до 500 мг в час.

Однако иногда может возникать необходимость отклонения от указанного количества, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на лекарство, характера его рецептуры и времени или интервала введения лекарства. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточным применение количества, меньшего, чем вышеуказанная минимальная доза, тогда как в других случаях может быть превышен верхний предел. При введении большого количества может быть рекомендовано разделение его на несколько меньших доз, распределяемых в течение дня.

PD-1 антагонист

PD-1 антагонист в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой соединение, которое ингибирует

взаимодействие PD-1 с его рецептором (ами), предпочтительно анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело.

Предпочтительно, PD-1 антагонист, *то есть анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело* в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой гуманизированное или полностью человеческое *анти-PD-1 антитело* или гуманизированное или полностью человеческое *анти-PD-L1 антитело*.

Более предпочтительно, PD-1 антагонист в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления выбирают из группы, включающей следующие компоненты **(B0)**:

- пембролизумаб;
- ниволумаб;
- пидилизумаб;
- атезолизумаб;
- авелумаб;
- дурвалумаб;
- анти-PD-1 антитело (в общем случае и/или специфически), описанное в WO 2015/112900:
 - любое из антител, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)
 - любое из гуманизированных антител, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)
 - любое из BAP049-hum01 - BAP049-hum16, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)
 - любое из BAP049-Clone-A - BAP049-Clone-E, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171)
- PDR-001;
- анти-PD-L1 антитело (в общем случае и/или специфически), описанное в WO 2016/061142:
 - любое из антител, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265);

- любое из гуманизированных антител, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265);
- любое из BAP058-hum01 - BAP058-hum17, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265)
- 5 ○ любое из BAP058-Clone-K - BAP058-Clone-O, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265)
- анти-PD-1 антитело PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4, и PD1-5, как определено в настоящей заявке ниже.

Пембролизумаб (ранее также известен как ламбролизумаб; торговое
 10 наименование Keytruda; также известен как МК-3475) описан, например, в Hamid, O. B и др. (2013) New England Journal of Medicine 369(2):134-44, представляет собой гуманизированное IgG4 моноклональное антитело, которое связывается с PD-1; оно содержит мутацию в C228P, созданную для предотвращения Fc-опосредованной цитотоксичности. Пембролизумаб описан,
 15 например, в US 8,354,509 и WO2009/114335. Он получил разрешение FDA для лечения пациентов, страдающих от нерезектабельной или метастатической меланомы и пациентов с метастатическим NSCLC.

Ниволумаб (CAS Регистрационный номер: 946414-94-4; BMS-936558 или MDX1106b) представляет собой полностью человеческое IgG4 моноклональное
 20 антитело, которое специфически блокирует PD-1, с отсутствием обнаруживаемой антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). Ниволумаб описан, например, в US 8,008,449 и WO2006/121168. Он получил разрешение FDA для лечения пациентов, страдающих от нерезектабельной или метастатической меланомы, метастатического NSCLC и распространённой почечно-клеточной
 25 карциномы.

Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное IgG1k моноклональное антитело, которое связывается с PD-1. Пидилизумаб описан, например, в WO 2009/101611.

Атезолизумаб (Tecentriq, также известен как MPDL3280A) представляет собой
 30 производное фага человеческое IgG1k моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1, и он описан, например, в Deng и др., mAbs 2016;8:593-603. Он получил разрешение FDA для лечения пациентов, страдающих от уротелиальной карциномы.

Авелумаб представляет собой полностью человеческое анти-PD-L1 IgG1 моноклональное антитело и описан, например, в Boyerinas и др., Cancer Immunol. Res. 2015;3:1148-1157.

Дурвалумаб (MEDI4736) представляет собой человеческое IgG1k моноклональное антитело с высокой специфичностью к PD-L1 и описан, например, в Stewart и др. Cancer Immunol. Res. 2015;3:1052-1062 или в Ibrahim и др., Semin. Oncol. 2015;42:474-483.

PDR-001 или PDR001 представляет собой высокоафинное, лиганд-блокирующее, гуманизированное анти-PD-1 IgG4 антитело, которое блокирует связывание PD-L1 и PD-L2 - PD-1. PDR-001 описано в WO2015/112900 и WO2017/019896.

Антитела PD1-1 -PD1-5 представляют собой молекулы антител, определяемые последовательностями, как показано в Таблице 2, где HC представляет собой (полноразмерную) тяжелую цепь и LC представляет собой (полноразмерную) легкую цепь:

Таблица 2

SEQ ID NO:	Название последовательности	Аминокислотная последовательность
1	HC из PD1-1	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQAPGKG LEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSL SLG
2	LC из PD1-1	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWWYQQKPG QAPKLLIYVASNQGSIGPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ NO:	ID	Название последовательности	Аминокислотная последовательность
3		HC из PD1-2	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQAPGKG LEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHSNPNNYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKSLSL SLG
4		LC из PD1-2	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWWYQQKPG QAPKLLIYVASNQSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
5		HC из PD1-3	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKASAMSWVRQAPGKG LEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHSNVNNYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKSLSL SLG
6		LC из PD1-3	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWYQQKPG QAPKLLIYVASNQSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
7		HC из PD1-4	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKASAMSWVRQAPGKG LEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHSNVNNYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKSLSL SLG
8		LC из PD1-4	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWYQQKPG QAPKLLIYVASNQSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	Название последовательности	Аминокислотная последовательность
9	HC из PD1-5	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQAPGKG LEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
10	LC из PD1-5	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWFYQQKPG QAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Специфически, молекула анти-PD-1 антитела, описанная в настоящей заявке выше, имеет:

- (PD1-1) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; или
- (PD1-2) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4; или
- (PD1-3) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; или
- (PD1-4) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8; или
- (PD1-5) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10.

INN, как используется в настоящей заявке, также предназначены для охватывания всех биоаналогичных антител, имеющие идентичные, или по существу идентичные, аминокислотные последовательности, как и родоначальное антитело, включая, но не ограничиваясь только ими, те биоаналогичные антитела, которые

авторизированы согласно 42 USC §262 подраздел (k) в US и эквивалентных регуляций в других юрисдикциях.

Все PD-1 антагонисты, перечисленные выше, известны в данной области техники, также известно их соответствующее получение, терапевтическое применение и свойства. Все патентные заявки, на которые ссылаются выше, полностью включены в данную заявку путем ссылки.

В одном варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой пембролизумаб **(B1)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой ниволумаб **(B2)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой пидилизумаб **(B3)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой атезолизумаб **(B4)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой авелумаб **(B5)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой дурвалумаб **(B6)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PDR-001 **(B7)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой BAP049-Clone-B, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171) **(B8)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой BAP049-Clone-E, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171) **(B9)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей BAP058-Clone-K - BAP058-Clone-O, как определено в таблице 1 в WO 2016/061142 (страница 265) **(B10)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-1 **(B11)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-2 **(B12)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-3 **(B13)**.

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-4 (B14).

В другом варианте осуществления PD-1 антагонист представляет собой PD1-5 (B15). Все варианты осуществления (B1) - (B15) представляют собой

5 предпочтительные варианты осуществления варианта осуществления (B0) по отношению к природе PD-1 антагониста.

В одном варианте осуществления BAP049-Clone-E, как определено в таблице 1 в WO 2015/112900 (страница 171), дозируют и дозируют и вводят в соответствии со схемами, описанными в WO 2017/019896 (страница 336, последний абзац)

10 Для более подробного описания для PD-1 антагонистов, уже поставляемых на рынок и их применения, включена ссылка на соответствующие Инструкции по применению лекарственных средств (полностью включённые путем ссылки).

LAG-3 антагонист

15 LAG-3 антагонист в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой соединение, которое ингибирует взаимодействие LAG-3 с его рецептором (ами).

Предпочтительно, LAG-3 антагонист в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой анти-LAG-3 антитело.

20 Предпочтительно, LAG-3 антагонист, *то есть* анти-LAG-3 антитело в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления представляет собой гуманизированное или полностью человеческое *анти*-LAG-3 антитело.

Более предпочтительно, LAG-3 антагонист в контексте настоящего изобретения и во всех его вариантах осуществления выбирают из группы, включающей следующие компоненты (C0):

- 25
- BMS-986016, как описано в WO 2015/042246; (страница 3/4 и Пример 1)
 - LAG525;
 - MK4280;
 - анти-LAG-3 антитело (в общем случае и/или специфически), описанное в WO 2015/138920:
- 30
- любое из антител, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187)
 - любое из гуманизированных антител, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187)

- 5
- любое из BAP050-hum01 - BAP050-hum20, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187)
 - любое из BAP050-hum01-Ser - BAP050-hum15-Ser и BAP050-hum18-Ser - BAP050-hum20-Ser, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187)
 - любое из BAP050-Clone-F - BAP050-Clone-J, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187)
 - анти-LAG-3 антитело LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 и LAG3-5, как определено в настоящей заявке ниже
- 10 Антитела LAG3-1 - LAG3-5 представляют собой молекулы антител, определяемые последовательностями, как показано в Таблице 3, где HC представляет собой (полноразмерную) тяжелую цепь и LC представляет собой (полноразмерную) легкую цепь:

Таблица 3

SEQ ID NO:	Название последовательности	Аминокислотная последовательность
11	HC из LAG3-1	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWIRQAP GKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYFCARIEDYGVSYFYFDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKV DKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG
12	LC из LAG3-1	DIQMTQSPSFLSASV GDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQHYSIPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
13	HC из LAG3-2	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPPG KALEWLAHIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTM TN MDPVDTATYFCARIEDYGVSYFYFDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKV DKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ NO:	ID	Название последовательности	Аминокислотная последовательность
14		LC из LAG3-2	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15		HC из LAG3-3	QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTSDMGVGVWRQPP GKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTATYYCARIEDYGVSYFDYWGQGT VTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVS VLT VLVH QD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHE ALHNHYTQKSLSLGLG
16		LC из LAG3-3	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQHYSIPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
17		HC из LAG3-4	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGVWRQAP GKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTATYFCARIEDYGVSYFDYWGQGT VTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVS VLT VLVH QD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHE ALHNHYTQKSLSLGLG
18		LC из LAG3-4	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19		HC из LAG3-5	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLCFSFGFSLSTSDMGVGVWRQPPG KALEWLAHIWWDDVKRYNPALKSRFTITKDT SKNQV VLTMTN MDPVD TATYFCARIVDYGVSYFDYWGQGT VTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVS VLT VLVH QD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHE ALHNHYTQKSLSLGLG
20		LC из LAG3-5	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Специфически, молекула анти-LAG-3 антитела, описанная в настоящей заявке выше, имеет:

(LAG3-1) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12; или

(LAG3-2) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14; или

(LAG3-3) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16; или

(LAG3-4) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; или

(LAG3-5) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20.

Все LAG-3 антагонисты, перечисленные выше, известны в данной области техники, также известно их соответствующее получение, терапевтическое применение и свойства. Все патентные заявки, на которые ссылаются выше, полностью включены в данную заявку путем ссылки.

В одном варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой BMS-986016 (C1).

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой LAG525 (C2).

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой BAP050-Clone-F, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187) (C3).

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой BAP050-Clone-G, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187) (C4).

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой BAP050-Clone-H, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187) (C5).

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой BAP050-Clone-I, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187) **(C6)**.

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой BAP050-Clone-J, как определено в таблице 1 в WO 2015/138920 (страница 187) **(C7)**.

5 В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой LAG3-1 **(C8)**.

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой LAG3-2 **(C9)**.

10 В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой LAG3-3 **(C10)**.

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой LAG3-4 **(C11)**.

В другом варианте осуществления LAG-3 антагонист представляет собой LAG3-5 **(C12)**.

15 Все варианты осуществления **(C1) - (C12)** представляют собой предпочтительные варианты осуществления варианта осуществления **(C0)** по отношению к природе LAG-3 антагониста.

Для *анти*-PD-1 антител, *анти*-PD-L1 антител и *анти*-LAG-3 антител, как описано /определяется в настоящей заявке, термин “антитело”/”антитела” охватывает
 20 антитела, фрагменты антител, антитело-подобные молекулы и конъюгаты с любыми из вышеописанных структур. Антитела включают, но не ограничиваясь только ими, поли- или моноклональные, химерные, гуманизированные, человеческие, моно-, би- или мультиспецифические антитела. Термин “антитело” будет охватывать полные иммуноглобулины, как они продуцируются
 25 лимфоцитами, и, например, присутствуют в сыворотке крови, моноклональные антитела, секретируемые гибридомными клеточными линиями, полипептиды, продуцируемые рекомбинантной экспрессией в клетках-хозяевах, которые имеют связывающую специфичность иммуноглобулинов, или моноклональные антитела, и молекулы, которые имеют происхождение из таких иммуноглобулинов,
 30 моноклональных антител или полипептидов путем дальнейшего процессинга, сохраняя при этом их связывающую специфичность. В особенности, термин “антитело” включает полные иммуноглобулины, содержащие две тяжелые цепи и две легкие цепи. В другом варианте осуществления, термин охватывает фрагмент

иммуноглобулина, такой как Fab фрагменты. В другом варианте осуществления, термин “антитело” охватывает полипептид, имеющий один или несколько переменных доменов, имеющих происхождение из иммуноглобулина, такие как одноцепочечные антитела (scFv), однодоменные антитела, и др.

- 5 Для применения в терапии, соответствующую молекулу *анти*-PD1, *анти*-PD-L1 и/или *анти*-LAG-3 антитела включают в фармацевтические композиции, подходящие для облегчения введения животным или людям.

Для фармацевтического применения, молекулы антител согласно изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтического препарата, содержащего (I) по меньшей мере одно антитело согласно изобретению и (II) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель, адъювант, и/или стабилизатор, и (III) необязательно одно или несколько других фармацевтически активных полипептидов и/или соединений. Под "фармацевтически приемлемым" понимают, что соответствующий материал не

10 проявляет какого-либо биологического или других нежелательных эффектов при введении индивидууму и не взаимодействует отрицательно с любыми другими компонентами фармацевтической композиции (такими как, например, фармацевтически активный компонент), в которой он содержится. Специфические примеры можно найти в стандартных руководствах, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ое изд., Mack Publishing Company, USA (1990). Например, антитела согласно изобретению могут быть приготовлены в виде препарата и вводиться любым образом, известным *per se* для общепринятых антител и фрагментов антител и других фармацевтически активных белков. Таким образом, в соответствии с дальнейшим вариантом осуществления, изобретение

25 относится к фармацевтической композиции или препарату, которая (ый) содержит по меньшей мере одно из антител согласно изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель, адъювант и/или стабилизатор, и необязательно одно или несколько дополнительных фармацевтически активных веществ.

- 30 Фармацевтические препараты для парентерального введения, такого как внутривенная, внутримышечная, подкожная инфекция или внутривенная инфузия, могут представлять собой, например, стерильные растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии или порошки, которые содержат активный компонент и

которые являются подходящими, необязательно после дополнительной стадии растворения или разведения, для инфузии или инъекции. Подходящие носители или разбавители для таких препаратов включают, например, но не ограничиваясь только ими, стерильную воду и фармацевтически приемлемые водные буферы и растворы, такие как физиологический фосфатно-солевой буферный раствор, растворы Рингера, раствор декстрозы и раствор Хенкса; водно-масляные эмульсии; глицерин; этанол; гликоли, такие как пропиленгликоль, а также минеральные масла, масла животного происхождения и масла растительного происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, а также их подходящие смеси.

Растворы молекул антител согласно изобретению также могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов, такой как антибактериальные и противогрибковые средства, например, *n*-гидроксibenзоаты, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тиомерсал, (соли щелочных металлов) этилендиамин тетрауксусной кислоты, и др. Во многих случаях, будет являться предпочтительным включение изотонических агентов, например, сахаров, буферов или хлорида натрия. Необязательно, можно использовать эмульсификаторы и/или диспергирующие агенты. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или путем применения поверхностно-активных веществ. Также можно добавлять другие агенты, замедляющие абсорбцию, например, моностеарат алюминия и желатин. Растворами можно заполнять флаконы для инъекций, ампулы, инфузионные бутылки и др.

Во всех случаях, конечная дозированная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Стерильные растворы для инъекций приготавливают путем включения активного соединения в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими компонентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными методами приготовления являются технологии вакуумной сушки и лиофильной сушки, который обеспечивают получения порошка активного компонента плюс любой дополнительный

желательный компонент, присутствующий в предварительных стерилизованных фильтрованием растворах.

Обычно, предпочтительными являются водные растворы или суспензии. Как правило, подходящие препараты для терапевтических белков, таких как антитела согласно изобретению, представляют собой забуференные белковые растворы, такие как растворы, включающие белок в подходящей концентрации (например, от 0,001 до 400 мг/мл, предпочтительно от 0,005 до 200 мг/мл, более предпочтительно от 0,01 до 200 мг/мл, более предпочтительно 1,0 - 100 мг/мл, например, 1,0 мг/мл (в/в введение) или 100 мг/мл (п/к введение) и водный буфер, такой как:

- фосфатно-солевой буферный раствор, pH 7,4,
- другие фосфатные буферы, pH 6,2 - 8,2,
- ацетатные буферы, pH 3,2 - 7,5, предпочтительно pH 4,8 - 5,5
- гистидиновые буферы, pH 5,5 - 7,0,
- сукцинатный буфер, pH 3,2 - 6,6, и
- цитратные буферы, pH 2,1 - 6,2,

и, необязательно, соли (*например*, NaCl) и/или сахара (такие как, например, сахароза и трегалоза) и/или другие полиспирты (такие как, например, маннит и глицерин) для обеспечения изотоничности раствора.

Предпочтительные забуференные белковые растворы представляют собой растворы, включающие приблизительно 0,05 мг/мл антитела согласно изобретению, растворенного в 25 mM фосфатном буфере, pH 6,5, доведенного до изотоничности путем добавления 220 mM трегалозы. Кроме того, в такие растворы можно включать другие агенты, такие как детергент, *например*, 0,02 %

Tween-20 или Tween-80. Препараты для подкожного применения могут включать существенное более высокие концентрации антитела согласно изобретению, такие как вплоть до 100 мг/мл или даже выше 100 мг/мл. Тем не менее, для квалифицированного специалиста в данной области техники будет очевидным, что компоненты и их количества, как указано выше, представляют собой только один, предпочтительный вариант. Альтернативы и их вариации, несомненно, будут понятными для квалифицированного специалиста в данной области техники, или легко могут быть сформулированы на основании раскрытия, представленного выше.

Антитело может вводиться пациенту в дозе в диапазоне от 1 мг/кг до 20 мг/кг, с помощью одного или нескольких отдельных введений, или путем непрерывной инфузии, *например*, инфузии в течение одного часа. Типичная схема лечения обычно включает введение антитела один раз от одного раза в неделю до одного

5 раз в три недели.

Комбинированная терапия

В контексте настоящего изобретения подразумевается, что комбинации, композиции, наборы, способы, применения или соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением могут охватывать одновременное,

10 конкурентное, один за другим, последовательное, альтернативное или раздельное введение активных ингредиентов или компонентов. Следует принять во внимание, что MDM2 ингибитор, PD-1 антагонист и LAG-3 антагонист могут вводиться в виде препарата либо зависимо или независимо, как, *например*, MDM2 ингибитор, PD-1 антагонист и LAG-3 антагонист могут вводиться либо в виде

15 части одной и той же самой фармацевтической композиции/дозированной формы или, предпочтительно, в раздельных фармацевтических композициях/дозированных формы или две могут обеспечиваться в виде части одной и той же фармацевтической композиции/дозированной формы, в то время как третья обеспечивается в раздельных фармацевтических

20 композициях/дозированной форме.

В этом контексте, “комбинация” или “комбинированный” в контексте настоящего изобретения включает, но не ограничиваясь только ими, продукт, который образуется в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного компонента и включает как фиксированные, так и нефиксированные

25 (*например*, свободные) комбинации (включая наборы) и применения, такие как, например, одновременное, конкурентное, один за другим, последовательное, альтернативное или раздельное применение компонентов или ингредиентов. Термин “фиксированная комбинация” обозначает, что активные ингредиенты оба вводятся пациенту одновременно в виде одной целой формы или дозировки.

30 Термин “нефиксированная комбинация” обозначает, что активные компоненты оба вводятся пациенту в виде раздельных элементов либо одновременно, конкурентно или один за другим без специфических временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух

соединений в организме пациента. Последнее также применяется для коктейльной терапии, *например*, введения трех или более активных компонентов.

Введение MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста и LAG-3 антагониста можно осуществлять путем совместного введения активных компонентов или ингредиентов, *например*, путем введения их одновременно или конкурентно в одной единичной или в двух или трех отдельных препаратах или дозированных формах. Альтернативно, введение MDM2 ингибитора, PD-1 антагониста и LAG-3 антагониста можно осуществлять путем введения активных компонентов или ингредиентов один за другим или поочередно, как, *например*, в двух или трех отдельных препаратах или дозированных формах.

Например, одновременное введение включает введение по существу в одно время. Эта форма введения также может обозначаться как “сопутствующее” введение. Конкурентное введение включает введение активных компонентов в пределах одного и того же общего периода времени, например, в один (одни) день (дни), но необязательно в одно и то же время. Альтернативное введение включает введение одного агента в течение периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, с последующим введением других агентов в течение последующего периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, и затем повторение схемы в виде одного или нескольких циклов. Введение один за другим или последовательное введение включает введение одного агента в течение первого периода времени (например, в течение нескольких дней или недели), используя одну или несколько доз, с последующим введением других агентов в течение второго и третьего периода времени (например, в течение нескольких дней или недели), используя одну или несколько доз. Также может применяться перекрывающаяся схема, которая включает введение активных компонентов в различные дни в течение периода лечения, но необязательно в соответствии с регулярной последовательностью. Также можно применять вариации этих общих указаний, *например*, в соответствии с используемыми агентами и состоянием субъекта.

Вышеуказанное применяется соответствующим образом, если установки комбинации представляют собой не только тройной, но и более множественный комбинационный подход.

Элементы комбинаций согласно настоящему изобретению могут вводиться (либо зависимо или независимо) с помощью методов, общепринятых для квалифицированного специалиста в данной области техники, *например*, с помощью перорального, энтерального, парентерального (*например*, внутримышечной, внутривенной, внутримышечной, внутривенной, трансдермальной или подкожной инъекции, или импланта), назального, вагинального, ректального или местного путей введения и могут быть приготовлены, отдельно или совместно, в подходящих дозированных единичных препаратах, используя общепринятые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, наполнители и/или

5
10

заполнители, подходящие для каждого пути введения.

Таким образом, в одном аспекте осуществления изобретения, изобретение обеспечивает способ лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, включающий введение

15

пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества MDM2 ингибитора, терапевтически эффективного количества PD-1 антагониста и терапевтически эффективного количества LAG-3 антагониста и, необязательно, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, каждый, как описано в настоящей заявке, где MDM2 ингибитор вводят одновременно,

20

конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом, LAG-3 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает MDM2 ингибитор, как описано в

25

настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение MDM2 ингибитора в комбинации с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом и, необязательно, одно или несколько

30

дополнительных терапевтических средств, каждый, как описано в настоящей заявке, где MDM2 ингибитор вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом, LAG-3

антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение PD-1 антагониста в комбинации с MDM2 ингибитором, LAG-3 антагонистом и, необязательно, одно или несколько дополнительных терапевтических средств, каждый, как описано в настоящей заявке, где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с MDM2 ингибитором, LAG-3 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает LAG-3 антагонист, как описано в настоящей заявке, для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где указанный способ включает введение LAG-3 антагониста в комбинации с MDM2 ингибитором, PD-1 антагонистом и, необязательно, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, где LAG-3 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с MDM2 ингибитором, PD-1 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает применение MDM2 ингибитора, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где MDM2 ингибитор применяют в комбинации с PD-1 антагонистом, LAG-3 антагонистом и, необязательно, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, и где MDM2 ингибитор вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно,

альтернативно или отдельно с PD-1 антагонистом, LAG-3 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает применение PD-1 антагониста, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где PD-1 антагонист применяют в комбинации с MDM2 ингибитором, LAG-3 антагонистом и, необязательно, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, и где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно с MDM2 ингибитором, LAG-3 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает применение LAG-3 антагониста, как описано в настоящей заявке, для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где LAG-3 антагонист применяют в комбинации с MDM2 ингибитором, PD-1 антагонистом и, необязательно, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, каждый, как описано в настоящей заявке, и где LAG-3 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно с MDM2 ингибитором, PD-1 антагонистом и необязательным (ими) одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, если они присутствуют.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает набор, содержащий

- первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую MDM2 ингибитор, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ,

- вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ,
- 5 • третью фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ, и, необязательно
- 10 • одну или несколько дополнительных фармацевтических композиций или дозированных форм, каждая из которых содержит одно дополнительное терапевтическое средство, как описано в настоящей заявке, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ,

для применения в способе лечения и или/ предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, как описано в настоящей заявке, где первую фармацевтическую композицию вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно со второй и третьей фармацевтической композицией или дозированной формой и необязательной одной или несколькими дополнительными фармацевтическими композициями или дозированными формами, если они присутствуют.

В другом варианте осуществления изобретения компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят одновременно.

В другом варианте осуществления изобретения компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят конкурентно.

30 В другом варианте осуществления изобретения компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят один за другим.

В другом варианте осуществления изобретения компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят последовательно.

- 5 В другом варианте осуществления изобретения компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят альтернативно.

- 10 В другом варианте осуществления изобретения компоненты (*то есть* партнеры комбинации) комбинаций, наборов, применений, способов и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят отдельно.

В предпочтительном варианте осуществления, MDM2 ингибитор, как описано в настоящей заявке, вводят перорально.

- 15 В другом предпочтительном варианте осуществления, PD-1 антагонист, как описано в настоящей заявке, вводят внутривенно.

В другом предпочтительном варианте осуществления, LAG-3 антагонист, как описано в настоящей заявке, вводят внутривенно.

- 20 “Терапевтически эффективное количество” активного (ых) соединения (й), которое вводят, представляет собой минимальное количество, необходимое для предотвращения, ослабления или лечения заболевания или нарушения.

- Комбинации согласно настоящему изобретению могут вводиться в терапевтически эффективных единичных или разделенных суточных дозах. Активные компоненты комбинации могут вводиться в таких дозах, которые являются терапевтически эффективными в виде монотерапии, или в таких дозах, которых являются более низкими, чем дозы, используемыми при монотерапии, но при комбинировании приводят к желательному (совместному) терапевтически эффективному количеству.

- 30 Перестановка вариантов осуществления (A0) - (A47) (для MDM2 ингибитора) с вариантами осуществления (B0) - (B15) (для PD-1 антагониста) и вариантами осуществления (C0) - (C12) приводит к специфическим трехкомпонентным комбинациям или группами трехкомпонентных комбинаций D0 - D9984 (D0 = A0B0C0, D1 = A0B0C1, D2 = A0B0C2 и т.д.) все из которых следует

рассматривать как специфически раскрытые и к вариантам осуществления согласно изобретению и всех из таких комбинаций, композиций, наборов, способов, применений и соединений для применения.

Дополнительное (ые) терапевтическое (ие) средство (а)

- 5 Комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением (включая все варианты осуществления) включая MDM2 ингибитор, PD-1 антагонист и LAG-3 антагонист, каждый, как описано в настоящей заявке, могут необязательно включать одно или несколько дополнительных терапевтических средств.
- 10 Это (эти) дополнительное (ые) терапевтическое (ие) средство (а) может (могут) (каждое) быть выбраны из следующих компонентов (но не ограничиваясь только ими):
- иммунотерапевтическое средство, такое как модуляторы ингибиторов следующих контрольных точек: TIM3, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, VISTA, BTLA, TIGIT, CD160, LAIR1, 2B4, CEACAM;
 - противораковая вакцина;
 - агент, повреждающий ДНК;
 - ингибитор ангиогенеза;
 - ингибитор путей передачи сигналов;
 - ингибитор митотических контрольных точек; и
- гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрол ацетат, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоглютетимид, ацетат ципротерона, финастерид, ацетат бусерелина, флудрокортизон, флуоксиместрон, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы
- 25 ароматазы (например, анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол, эксеместан, атаместан), агонисты и антагонисты LHRH (например, ацетат гозерелина, лупролид), ингибиторы факторов роста (таких факторов роста, как, например, “тромбоцитарный фактор роста (PDGF)”, “фактор роста фибробластов (FGF)”, “фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)”, “эпидермальный фактор роста (EGF)”, “инсулиноподобный фактор роста (IGF)”, “человеческий эпидермальный фактор роста (HER, например, HER2, HER3, HER4)” и “фактор роста гепатоцитов (HGF)”), ингибиторами являются, например антитела против “факторов роста”, антитела против “рецепторов факторов роста” и ингибиторы тирозинкиназы,
- 30

такие, как, например, цетуксимаб, гефинитиб, иматиниб, лапатиниб, босутиниб и трастузумаб); антиметаболиты (например, антифолаты, такие, как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие, как 5-фторурацил (5-FU), капецитабин и гемцитабин, аналоги пурина и аденозина такие, как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (ara C), флударабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие, как доксорубин, доксил (пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубина, миоцет (непегилированный липосомальный доксорубин), даунорубин, эпирубин и идарубин, митомицин-С, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, эстрамустин, мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие, как, например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие, как, например винбластин, виндезин, винорелбин и винуристин; и таксаны, такие, как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза (например, тасквинимод), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК (например, сапацитабин), ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы (например, эпидофиллотоксины, такие, как, например, этопозид и этопофос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин / треонинкиназы (например, ингибиторы PDK 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K α , двойные ингибиторы mTOR/PI3K, ингибиторы STK 33, ингибиторы AKT, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK, например, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы авроракиназы), ингибиторы тирозинкиназы (например, PTK2/FAK ингибиторы), ингибиторы белок-белкового взаимодействия (например, активатор IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), ингибиторы MEK (например, пимасертиб), ингибиторы ERK, ингибиторы FLT3 (например, квизартиниб), ингибиторы BRD4, ингибиторы IGF-1R, агонисты TRAILR2, ингибиторы Bcl-xL, ингибиторы Bcl-2 (например, венетоклакс), ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL, ингибиторы рецептора ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус, сиролимус), ингибиторы синтеза

андрогена (например, абиратерон, TAK-700), ингибиторы андрогенного рецептора (например, энзалутамид, ARN-509), иммунотерапия (например, сипулейцел-Т), DNMT ингибиторы (например, SGI 110, темозоломид, восароксин), ингибиторы HDAC (например, вориностат, энтиностат, прациностат, панобиноустат),

5 ингибиторы ANG1/2 (например, требананиб), ингибиторы CYP17 (например, галетерон), радиофармацевтические средства (например, радий-223, альфарадин), иммунотерапевтические агенты (например, вакцина на основе поксвируса, ипилимумаб, ингибиторы иммунных контрольных точек) и различные химиотерапевтические агенты, такие, как амифостин, анагрелид, клодронат,

10 филграстин, интерферон, интерферон альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфирин;

2-хлорорезоксаденозин, 2-фторорезоксидитидин, 2-метоксиэстрадиол, 2C4, 3-алетин, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотецин, 16-аза-эпотилон В, абемациклиб, АВТ-199, АВТ-263/навитоклакс, АВТ-737, А 105972, А 204197,

15 альдеслейкин, алисертиб/MLN8237, алитретиноин, алловектин-7, алтретамин, альвоцидиб, амонафид, антрапиразол, AG-2037, AP-5280, апазиковон, апомин, араноза, арглабин, арзоксифен, атаместан, антрасентан, ауристатин PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), AMG-232, AMG-511, AMG 2520765, AMG 2112819, ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244

20 (селуметиниб), ARRY-704/ AZD-8330, ATSP-7041, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-1480, AZD-4547, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, AZD-7762, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастин, AZD-2014, азацитидин (5-аза), азаэпотилон В, азонифид, барасертиб/AZD1152, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаб, BEZ-235/дактолисиб, бирикодар дицитрат,

25 биринапант, BCX-1777, ВКМ-120/бупарлисиб, блеоцин, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992/афатиниб, BIBF 1120/нинтеданиб, BI 836845, BI 2536, BI 6727/воласертиб, BI 836845, BI 847325, BI 853520, ВПВ-022, блеомициновая кислота, блеомицин А, блеомицин В, бриваниб, бриостатин-1, бортезомиб,

30 бросталлицин, бусульфан, BYL-719/алпелисиб, пролекарство СА-4, СА-4, кабазитаксел, кабозантиниб, CapCell, кальцитриол, канертиниб, канфосфамид, капецитабин, карбоксифталатоплатин, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, СВТ-1 цефиксим, цефлатонин, цефтриаксон, целекоксиб, целмолейкин,

цемадотин, CGM-097, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизен, циленгитид, циклоспорин, анти-CD20 антитела, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабин, колхицин, комбретастантин А4, ингибиторы COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицин 52, CPI-613, CTP-37, CTLA-4
 5 моноклональные антитела (например, ипилимумаб), CP-461, кризотиниб, CV-247, цианоморфолинодоксорибицин, цитарабин, D 24851, дазатиниб, децитабин, деоксорибицин, деоксирубицин, деоксикоформицин, депсипептид, дезоксиэпотилон В, дексаметазон, декстразоксанет, диэтилстильбэстрол, дифломотекан, дидокс, DMDC, доластатин 10, доранидазол, DS-7423, DS-3032,
 10 E7010, E-6201, эдатрексат, эдотреотид, эфапроксирал, эфлорнитин, ингибиторы EGFR, ЕКВ-569, ЕКВ-509, энзастаурин, элескломол, эльзамитруцин, эпотилон В, эпратузумаб, EPZ-004777, ER-86526, эрлотиниб, ET-18-ОСН3, этинилцитидин, этинилэстрадиол, экзатекан, экзатекан мезилат, эксеместан, экзисулинд, фенретинид, фигитумумаб, флоксуридин, фолиевая кислота, FOLFOX, FOLFOX4,
 15 FOLFIRI, форместан, фостаматиниб, фотемустин, галарубицин, мальтолат галлия, ганетеспиб, гефинитиб, гемтузумаб, гемтузумаб озогамицин, гиматекан, глуфосфамид, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуноген, GMK, GMX-1778, GPX-100, вакцины на основе gp100-пептида, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-
 20 1120212 (траметиниб), GSK-1995010, GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GSK-2636771, GSK-525762A/I-BET-762, GW2016, гранисетрон, герцептин, гексаметилмеламин, гистамин, гомогаррингтонин, гиалуриновая кислота, гидроксимочевина, гидроксипрогестерон капроат, HDM-201, ибандронат, ибритутумаб,
 25 ибрутиниб/PCI-32765, идазанутлин, идатрексат, иделалисиб/CAL-101, иденстрол, IDN-5109, ингибиторы IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунол, индисулам, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфа-2b, интерлейкин-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниб, ипроплатин, ирофульвен, изогомогалихондрин-В, изофлавоноид, изотретиноин,
 30 иксабепилон, JRX-2, JSF-154, JQ-1, J-107088, конъюгированные эстрогены, кахалид F, кетоконазол, KW-2170, KW-2450, KU-55933, LCL-161, лобоплатин, лефлуномид, леналидомид, ленограстим, лейпролид, лейпорелин, лексидроном, LGD-1550, линезолид, ловастатин, тексафирин лутеция, лометрексол,

лонидамин, лозоксантрон, LU 223651, лурбинэктедин, луртотекан, LY-S6AKT1,
 LY-2780301, LY-2109761/галунисертиб, мафосфамид, маримастан, мазопрокол,
 мехлорэтамин, ингибиторы MEK, MEK-162, метилтестостерон,
 метилпреднизолон, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379,
 5 MGV, мидостаурин, минодроновая кислота, митомицин, мивобулин, МК-2206,
 МК-0646 (далотузумаб), MLN518, MLN-0128, MLN-2480, мотексафин гадолиния,
 MS-209, MS-275, MX6, неридронат, нератиниб, нексавар, неовастан, нилотиниб,
 нимесулид, нитроглицерин, полатрексед, норелин, N-ацетилцистеин, NU-7441 06-
 бензилгуанин, облимерсен, омепазол, олапариб, онкофаг, oncoVEX^{GM-CSF},
 10 ормиплатин, ортатаксел, анти-OX44 антитела, OSI-027, OSI-906 (линзитиниб),
 анти-4-1BB антитела, оксантазол, эстроген, онапристон, палбоциклиб/PD-
 0332991, панитумумаб, панобиностан, патупилон, пазопаниб, пэгфилграстим,
 PCK-3145, пэгфилграстим, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, и PD-L1 антитела
 (*например*, пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MEDI-4736/дурвалумаб, RG-
 15 7446/атезолизумаб), PD-616, PEG-паклитаксел, альбумин-стабилизированный
 паклитаксел, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PF-3758309,
 PNA-665752, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниб, пеметрексед,
 пентрикс, перифосин, периллиловый спирт, пертузумаб, певонедистат,
 ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426
 20 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатин,
 пивалоилоксиметилбутират, пиксантрон, феноксодиол О, PKI166, плевитрексед,
 плиткамицин, полипреновая кислота, понатиниб, порфирамицин, позаконазол,
 преднизон, преднизолон, PRT-062607, квинамед, квинупристин,
 квизартиниб/AC220, R115777, RAF-265, рамосетрон, ранпирназа, RDEA-119/BAY
 25 869766, RDEA-436, аналоги ребеккамицина, ингибиторы рецептора
 тирозинкиназы (RTK), ревимид, RG-7167, RG-7112, RG-7304, RG-7421, RG-7321,
 RG-7356, RG 7440, RG-7775, ризоксин, rhu-MAb, рибоциклиб, ригосертиб
 ринфабат, ризедронат, ритуксимаб, робатумумаб, рофекоксиб, ромидепсин, RO-
 4929097, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазон,
 30 рубитекан, R-флурбипрофен, RX-0201, руксолитиниб, S-9788, сабарубицин,
 SAHA, сапацитабин, SAR-405838, сарграмостим, сатраплатин, SB-408075, SB-
 431542, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, селинексор, семустин,
 сеокальцитол, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-

172, сорафениб, спироплатин, скваламин, STF-31, суберанилогидроксамовая кислота, сутент, Т 900607, Т 138067, ТАС-684, ТАК-733, ТАС-103, тацедиалин, талапорфин, танеспимицин, Тарцева, тариквитар, тасисулам, таксотер, таксопрексин, тазаротен, тегафур, темозоламид, тесмилифен, тестостерон, 5 тестостерон пропионат, тесмилифен, тетраплатин, тетродотоксин, тезацитабин, талидомид, тералукс, терарубицин, тимальфазин, тимектацин, тиазофурин, типифарниб, тирапазамин, токладезин, томудекс, торемофин, тоседостат, трабектедин, TransMID-107, трансретиновая кислота, трастузумаб, тремелимумаб, третиноин, триацетилуридин, триапин, трицирибин, триметрексат, TLK-286TXD 10 258, тайкерб / тайверб, уроцидин, вальпроевая кислота, валрубицин, вандетаниб, ваталаниб, винкристин, винфлюнин, вирулизин, висмодегиб, восароксин, WX-UK1, WX-554, вектибикс, XAV-939, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, ZSTK-474, золедронат и зосуквидар.

15 **Онкологические или гиперпролиферативные заболевания/злокачественные новообразования**

Комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением (включая все варианты осуществления) пригодны для лечения и/или предотвращения онкологических и 20 гиперпролиферативных нарушений.

В определенных вариантах осуществления, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением (включая все варианты осуществления) пригодны для лечения онкологических и гиперпролиферативных нарушений.

25 В определенных вариантах осуществления, гиперпролиферативное нарушение представляет собой злокачественное новообразование.

Злокачественные новообразования классифицируются двумя способами: по типу ткани, из которой происходит злокачественное новообразование (гистологический тип) и по первичному сайту, или локализации в организме, где 30 впервые развивается злокачественное новообразование. Наиболее распространенные сайты, в которых развиваются злокачественные новообразования, включают кожу, легкие, молочную железу, предстательную

железу, ободочную кишку и прямую кишку, шейку матки и матку, а также гематологический компартмент.

Комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) могут быть пригодными для лечения различных онкологических и гиперпролиферативных нарушений, в особенности злокачественных новообразований, включая, например, но не ограничиваясь только ими, следующие патологии:

- Раки/опухоли/карциномы головы и шеи: *например*, опухоли/карциномы/раки полости носа, придаточных пазух носа, носоглотки, ротовой полости (включая губы, десны, альвеолярный отросток, ретромоларный треугольник, дно ротовой полости, язык, мягкое небо, слизистую оболочку щеки), ротоглотки (включая корень языка, миндалину, тонзиллярную дужку, мягкое небо, миндаликовую ямку, стенку глотки), среднего уха, гортани (включая преддверие полости гортани, гортанную щель, подголосовую полость, голосовые связки), гортаноглотки, слюнных желез (включая малые слюнные железы);
- раки/опухоли/карциномы легких: *например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (плоскоклеточная карцинома, веретеноклеточная карцинома, аденокарцинома, крупноклеточный рак, светлоклеточный рак, бронхоальвеолярный), мелкоклеточный рак легкого (SCLC) (овсяноклеточный рак, рак промежуточных клеток, комбинированный овсяноклеточный рак);
- опухоли средостения: *например*, нейрогенные опухоли (включая нейрофибром, неврилеммому, злокачественную шванному, нейросаркому, ганглионейробластому, нейроганглиому, нейробластому, феохромоцитому, параганглиому), эмбрионально-клеточные опухоли (включая семиному, тератому, несеминозные опухоли), опухоли вилочковой железы (включая тимому, тимолипому, рак вилочковой железы, карциноидную опухоль вилочковой железы), мезенхимальные опухоли (включая фибром, фибросаркому, липому, липосаркому, миксому, мезотелиому, лейомиому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, ксантогранулому, мезенхимому,

гемангиому, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, лимфангиому, лимфангиоперицитому, лимфангиомиому);

- 5 • раки/опухоли/карциномы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): *например*, опухоли/карциномы/ раки пищевода, желудка (рак желудка), поджелудочной железы, печени и жёлчных протоков (включая гепатоклеточную карциному (НСС), *например*, детскую НСС, фиброламеллярную НСС, комбинированную НСС, веретенноклеточную НСС, светлоклеточную НСС, гигантоклеточную НСС, карциносаркому НСС, склерозирующую НСС; гепатобластому; холангиокарциному; холангиоцеллюлярный рак; печеночную

10 цистаденокарциному; ангиосаркому, гемангиоэндотелиому, лейомиосаркому, злокачественную шванному, фибросаркому, опухоль Клацкина), желчного пузыря, внепеченочных жёлчных протоков, тонкого кишечника (включая двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку), толстого кишечника (включая слепой отросток, ободочную кишку, прямую кишку,

15 анальное отверстие; колоректальный рак, стромальную опухоль ЖКТ (GIST)), мочеполовой системы (включая почки, *например*, почечной лоханки, почечно-клеточную карциному (RCC), нефробластому (опухоль Вильмса), гипернефрому, опухоль Гравитца; уретры; мочевого пузыря, *например*, рак мочевого протока, рак уротелия; уретры, *например*,

20 дистальный, бульбомембранозный, простатический; предстательной железы (андрогензависимый, андрогеннезависимый, кастрационно-резистентный, гомональннезависимый, гормонально-рефрактерный), полового члена);
- 25 • раки/опухоли/карциномы яичек: *например*, семиномы, несеминозные опухоли,
- 25 • гинекологические раки/опухоли/карциномы: *например*, опухоли/карциномы/раки яичников, фаллопиевой трубы, брюшины, шейки матки, наружных женских половых органов, влагалища, тела матки (включая эндометрий, дно матки);
- 30 • раки/опухоли/карциномы молочной железы: *например*, карциному молочной железы (инфильтрирующую протоковую, коллоидную, дольковую инвазивную, тубулярную, аленокистозную, папиллярную, медуллярную, слизеобразующую), гормон-рецептор-положительный рак молочной железы (эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы, прогестерон-

рецептор-положительный рак молочной железы), Her2 положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, болезнь Паджета молочной железы;

- 5 • раки/опухоли/карциномы эндокринной системы: *например*,
опухоли/карциномы/раки эндокринных желез, щитовидной железы
(карциномы/опухоли щитовидной железы; папиллярные, фолликулярные,
анapластические, медуллярные), паращитовидной железы
(карцинома/опухоль паращитовидной железы), коры надпочечников
(карциномы/опухоли коры надпочечников), гипофиза (включая
10 пролактиному, краниофарингиому), вилочковой железы, надпочечников,
эпифиза, каротидного тела, опухоли островков поджелудочной железы,
параганглия, панкреатические эндокринные опухоли (PET;
нефункциональная PET, опухоль из PP-клеток, гастринома, инсулинома,
ВИПома, глюкагонома, соматостатинома, GRF-ома, АСТН-ома),
15 карциноидные опухоли;
- 20 • саркомы мягких тканей: *например*, фибросаркома, фиброзная гистиоцитома,
липосаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, ангиосаркома,
лимфангиосаркома, саркома Капоши, гломусная опухоль,
гемангиоперицитома, синовиальная саркома, гигантоклеточная опухоль
25 владалища сухожилия, солитарная фиброзная опухоль плевры и брюшины,
диффузная мезотелиома, злокачественная опухоль оболочек периферических
нервов (MPNST), зернисто-клеточная опухоль, светлоклеточная саркома,
меланоцитарная шваннома, плексосаркома, нейробластома,
ганглионейробластома, невроэпителиома, внескелетная саркома Юинга,
30 параганглиома, внескелетная хондросаркома, внескелетная остеосаркома,
мезенхимома, альвеолярная саркома мягких тканей, эпителиоидная саркома,
внепочечная рабдоидная опухоль, десмопластическая мелкоклеточная
опухоль;
- 30 • саркомы костей: *например*, миелома, ретикулярно-клеточная саркома,
хондросаркома (включая центральную, периферическую, светлоклеточную,
мезенхимальную хондросаркому), остеосаркома (включая параостальную,
периостальную, высокодифференцированную поверхностную,
мелкоклеточную, индуцированную облучением остеосаркому, саркому

Педжета), опухоль Юинга, злокачественную гигантоклеточную опухоль, адамантиному, (фиброзную) гистиоцитому, фибросаркому, хордому, мелкокруглоклеточную саркому, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, остеохондрому, остеонид-остеоми, остеобластоми, эозинофильную гранулёму, хондробластоми;

- мезотелиому: *например*, мезотелиому плевры, мезотелиому брюшины;
- злокачественные новообразования кожи: например, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома из клеток Меркеля, меланома (включая кожную, поверхностную распространяющуюся, злокачественное лентиго, акральную лентигозную, узловатую, внутриглазную меланому), актинический кератоз, рак век;

- новообразования центральной нервной системы и головного мозга: например, астроцитомы (церебральная, мозжечковая, диффузная, фибриллярная, анапластическая, пилоцитарная, протоплазматическая, гемистроцитарная), глиобластома, глиомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, эпендимомы, эпендимобластомы, опухоли хориодного сплетения, медуллобластомы, менингиомы, шванномы, гемангиобластомы, гемангиомы, гемангиоперицитомы, нейромы, нейроганглиомы, нейробластомы, ретинобластомы, невриномы (например, слухового нерва), опухоли оси позвоночника;

- лимфомы и лейкозы: например, неходжкинские В-клеточные лимфомы (NHL) (включая мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфоплазмацитоидную лимфому (LPL), лимфома из клеток зоны мантии (MCL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную лимфому (DLCL), лимфому Беркитта (BL)), неходжкинские Т-клеточные лимфомы (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых (ATLL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL)), лимфобластную Т-клеточную лимфому (Т-LBL), Т-клеточную лимфому у взрослых, лимфобластную В-клеточную лимфому (В-LBL), иммуноцитому, В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-CLL), Т-клеточный хронический лимфолейкоз (Т-CLL) В-клеточную мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (В-SLL), кожную Т-клеточную лимфому (CTLC), первичную

- лимфому центральной нервной системы (PCNSL), иммунобластому, болезнь Ходжкина (HD) (включая нодулярную болезнь Ходжкина с лимфоидным преобладанием (NLPHD), нодулярный склероз HD (NSHD), смешанно-клеточную HD (MCHD), обогащенную лимфоцитами классическую HD, HD с лимфоидным истощением (LDHD)), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов (LGL), хронический миелолейкоз (CML), острый миелогенный/миелоидный лейкоз (AML), острый лимфатический/лимфобластный лейкоз (ALL), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфатический/лимфобластный лейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), волосатоклеточный лейкоз, хронический миелогенный/миелоидный лейкоз (CML), миелому, плазмоцитому, множественную миелома (MM), плазмоцитому, миелодиспластические синдромы (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML);
- злокачественные опухоли без выявленного первичного очага (CUP);
- 15 Все раки/опухоли/карциномы, упомянутые выше, которые характеризуются их специфическим расположением /происхождением в организме, охватывают как первичные опухоли, так и метастатические опухоли, имеющие происхождение из них.
- Все раки/опухоли/карциномы, упомянутые выше, дополнительно могут дифференцироваться согласно их гистопатологической классификации:
- Эпителиальные злокачественные новообразования, например, плоскоклеточная карцинома (SCC) (карцинома *in situ*, поверхностно инвазивная, веррукозная карцинома, псевдосаркома, анапластическая, переходноклеточная, лимфоэпителиальная), аденокарцинома (AC) (хорошо дифференцированная, 25 слизиобразующая, папиллярная, плеоморфная гигантоклеточная, протоковая, мелкоклеточная, перстневидноклеточная, веретенноклеточная, светлоклеточная, овсяноклеточная, коллоидная, аденосквамозная, мукоэпидермоидная, желёзисто-кистозная), слизиобразующая цистаденокарцинома, ацинарно-клеточная карцинома, крупноклеточный рак, мелкоклеточная карцинома, нейроэндокринные 30 опухоли (мелкоклеточная карцинома, параганглиома, карциноид); онкоцитарная карцинома;
- Неэпителиальные злокачественные новообразования, *например*, саркомы (фибросаркома, хондросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома,

гемангиосаркома, гигантоклеточная саркома, лимфосаркома, фиброзная гистиоцитома, липосаркома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, нейрофибросаркома), лимфома, меланома, эмбрионально-клеточные опухоли, гематологические новообразования, смешанные и недифференцированные карциномы;

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) (включая, например, местно распространённый или метастатический NSCLC (стадия IIIB/IV), NSCLC аденокарциномы, NSCLC со сквамозной гистологией, NSCLC с несквамозной гистологией).

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), в особенности, NSCLC аденокарциномы.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения злокачественных новообразований головного мозга, в особенности, глиобластомы, также включая метастазы в головной мозг злокачественных новообразований другого происхождения.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения саркомы мягких тканей, в особенности, липосаркомы.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения рака мочеполовой системы, в особенности, рака мочевого пузыря.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с

изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, которые не получали предварительного лечения по отношению к лечению с применением ингибитора контрольных точек или иммуномодулятора, *то есть, например*, пациентов, которые не получали предварительного лечения применительно к лечению с использованием PD-1 антагониста и/или LAG-3 антагониста или их комбинации.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, у которых происходит рецидив при лечении с применением ингибитора контрольных точек или иммуномодулятора, *то есть, например*, пациентов, у которых происходит рецидив при лечении с применением PD-1 антагониста и/или LAG-3 антагониста или при лечении с применением их комбинации.

В другом варианте осуществления изобретения, комбинации, композиции, наборы, применения, способы и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) применяют для лечения злокачественного новообразования, которое имеет функциональный p53, в особенности, для лечения злокачественного новообразования с p53 дикого типа.

Терапевтическая применимость комбинированной терапии в соответствии с настоящим изобретением может включать лечение первой линии, второй линии, третьей линии или дальнейших линий для пациентов. Злокачественное новообразование может быть метастатическим, рекуррентным, рецидивирующим, резистентным или трудно поддающимся лечению к одному или нескольким противораковым лечением. Таким образом, пациенты могут представлять собой пациентов, ранее не получавших лечение, или могут получать одно или несколько предшествующих противораковых терапий, которые полностью не излечили заболевание.

Пациенты с рецидивом и/или резистентностью к одному или нескольким противораковым средствам (*например*, однокомпонентным комбинациям, или стандартным химиотерапевтическим средствам) также поддаются комбинированному лечению в соответствии с настоящим изобретением, *например*, для циклов лечения второй или третьей линии (необязательно в другой

комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами), *например*, в качестве дополнительной комбинации или в качестве замещающего лечения.

Таким образом, некоторые из описанных комбинированных терапий согласно настоящему изобретению являются эффективными для лечения субъектов, у

5 которых злокачественное новообразование является рецидивирующим, или у которых злокачественное новообразование становится резистентным к лекарственному средству или резистентным ко многим лекарственным средствам, или у которых злокачественное новообразование неудачно подвергалось одной, двум или более линиям моно- или комбинированной терапии с применением
10 одного или нескольких противораковых средств (*например*, однокомпонентным комбинациям, или стандартным химиотерапевтическим средствам).

Злокачественное новообразование, которое изначально отвечало на противораковое средство, может рецидивировать и оно становится резистентным к противораковому средству, когда противораковое средство уже более не
15 эффективно для лечения субъекта со злокачественным новообразованием, *например*, несмотря на введение повышенных доз противоракового средства. Злокачественные новообразования, которые развили резистентность к двум или более противораковым средствам, рассматриваются как с множественной лекарственной устойчивостью.

20 Таким образом, в некоторых способах комбинированного лечения согласно настоящему изобретению, лечение с применением комбинации в соответствии с настоящим изобретением начинают во второй раз или в третий раз, если пациент имеет резистентность или развилась резистентность к одному или нескольким средствам, которые вводились изначально или ранее. Пациент может получать
25 только один курс лечения с каждым средством или много курсов с одним, двумя или более средствами.

В некоторых случаях, комбинированная терапия в соответствии с настоящим изобретением, следовательно, может включать исходную или дополнительную комбинацию, замещающее или поддерживающее лечение.

30 Объем настоящего изобретения не ограничивается специфическими вариантами осуществления, описанными в настоящей заявке. Для квалифицированного специалиста в данной области техники могут быть понятными различные модификации дополнительно к тем, которые описаны в настоящей заявке, на

основании данного раскрытия. Такие модификации охватываются объемом пунктов приложенной формулы изобретения.

Все патентные заявки, процитированные в настоящей заявке, таким образом полностью включены путем ссылки.

5

Методы

Пример 1

Противоопухолевая активность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 в качестве отдельно взятого средства или в комбинации с RMP1-14, зондовым антителом к мышинному PD-1, или в комбинации с RMP1-14 и C9B7W, зондовым антителом к мышинному LAG-3, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из меланомной клеточной линии B16-F10 у C57BL/6 мышей.

Эффективность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 тестировали на подкожной клеточной производной сингенной модели меланомы (B16-F10) в качестве отдельно взятого средства и в комбинации с RMP1-14, крысиным антителом к мышинному PD-1 (BioXCell № BE0146), или в комбинации с RMP1-14 и C9B7W, крысиным антителом к мышинному LAG-3 (BioXCell № BE0174).

Сингенная мышинная модель

В этом исследовании использовали C57BL/6NTac мышей. 5×10^4 клеток меланомы на мышь смешивали с матригелем и инъецировали для развития опухоли. Объем опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Лечение начинали через 3 дня после инъекции клеток в день 1 исследования и останавливали в день 32.

MDM2 ингибитор BIA-1 вводили ежедневно перорально (п/о) и RMP1-14 или C9B7W вводили два раза в неделю внутривенно. Десять животных использовали в контрольной группе, леченной с применением наполнителя/изотипа.

Клетки

B16-F10 клетки получали от ATCC (CRL-6475). Главный банк клеток (MCB) и рабочий банк клеток (WCB) это утверждали. Клетки культивировали в T175 колбах для тканевых культур при 37 °C и 5 % CO₂. Используемая среда представляла собой DMEM, дополненную с помощью 10 % FCS (Gibco). Культуры

отсоединяли от пластиковой поверхности с помощью Трипсин-EDTA в PBS (Gibco) и расщепляли каждые два или три дня при соотношении 1:4/1:10.

Мыши

Мыши представляли собой C57BL/6NTac в возрасте 7-8 недель, полученные от Taconic, Denmark. После перевозки в виварий, мышам предоставляли возможность адаптироваться к условиям окружающей среды по меньшей мере в течение 5 дней перед их использованием в экспериментах. Их содержали в клетках Macrolon® типа III в группах по десять животных в стандартизированных условиях при $21,5 \pm 1,5$ °C и 55 ± 10 % влажности. Стандартизированное облученное питание (PROVIMI KLIBA) и автоклавированную водопроводную воду обеспечивали *ad libitum*. Микрочипы, имплантированные подкожно под анестезией изофлураном, использовали для идентификации каждой мыши. Карты на клетках показывали номер исследования, номер животного, соединение и уровень дозы, путь введения, а также схему, оставшуюся для животных для всего исследования.

Введение тестируемых соединений

BIA-1 суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентрикулярно, используя принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

RMP1-14 антитело и C9B7W антитело разводили в PBS и инъектировали внутривентрикулярно в объеме 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Наблюдение за ростом опухоли и прогрессирование заболевания

Диаметр опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Объем каждой опухоли [в мм³] рассчитывали согласно формуле “объем опухоли = длина*диаметр²* $\pi/6$ ”. Для наблюдения за побочными эффектами лечения, мышей тщательно осматривали ежедневно для выявления патологических изменений и веса тела определяли каждый день. Животных умертвляли после окончания исследования. Животных с некротическими опухолями или размерами опухолей, превышающих 1500 мм³, умертвляли раньше во время исследований по этическим соображениям.

Результаты

Все схемы лечения хорошо переносились с уменьшенным приростом веса тела, но без потери веса по сравнению с наполнителем/изотипом контрольными

леченными животными. Средние объемы опухолей определяли для каждой леченной группы (Фигура 1). В качестве преимущества лечения (ответ на лечение) на сингенных мышинных моделях наблюдали в общем гетерогенные, опухолевые регрессии после окончания исследования, определенные в виде относительного объема опухоли < 1 по сравнению с днем 1 исследования, и подсчитывали в виде оценки эффективности (Фигура 2).

Вкратце, BIA-1 в виде отдельно взятого средства существенно замедляет рост опухоли, но не приводит к регрессии опухоли после окончания исследования. Ни RMP1-14, ни C9B7W в виде отдельно взятого средства существенно не замедляет рост опухоли или не приводит к регрессии опухолей после окончания исследования. Обе двухкомпонентные комбинации (BIA-1 + RMP1-14 или RMP1-14 + C9B7W) существенно замедляют рост опухоли. В то время как двухкомпонентная комбинация BIA-1 + RMP1-14 не приводит к регрессии опухолей после окончания исследования, двухкомпонентная комбинация RMP1-14 + C9B7W приводит к 1 из 10 регрессий опухолей после окончания исследования. Трехкомпонентная комбинация BIA-1 + RMP1-14 + C9B7W проявляет наилучшую эффективность с 5 из 10 регрессий опухолей после окончания исследования. Взятые в совокупности, эти данные свидетельствуют о превосходящей эффективности трехкомпонентной комбинации в анти-PD-1 однокомпонентной неответающей на лечение модели (Фигура 1 и 2).

Пример 2

Противоопухолевая активность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 в качестве отдельно взятого средства или в комбинации с RMP1-14, зондовым антителом к мышинному PD-1, или в комбинации с RMP1-14 и C9B7W, зондовым антителом к мышинному LAG-3, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака ободочной кишки Colon26 у Balb/c мышей.

Эффективность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 тестировали на подкожной клеточной производной сингенной модели рака ободочной кишки (Colon26) в качестве отдельно взятого средства и в комбинации с RMP1-14, крысиным антителом к мышинному PD-1 (BioXCell № BE0146), или в комбинации с RMP1-14 и C9B7W, крысиным антителом к мышинному LAG-3 (BioXCell № BE0174).

Сингенная мышинная модель

В этом исследовании использовали мышей BALB/cJBomTas. 5×10^4 клеток рака ободочной кишки на мышь смешивали с матригелем и инъецировали для развития опухоли. Объем опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Лечение начинали через 3 дня после инъекции клеток в день 1 исследования и останавливали в день 38.

MDM2 ингибитор BIA-1 вводили ежедневно перорально (п/о) и RMP1-14 или C9B7W вводили два раза в неделю внутривенно. Десять животных использовали в контрольной группе, леченной с применением наполнителя/изотипа.

Клетки

Colon-26 клетки получали от Cell lines Services (CLS 400156-914SF). Главный банк клеток (МСВ) это утверждал. Клетки культивировали в T175 колбах для тканевых культур при 37 °C и 5 % CO₂. Используемая среда представляла собой RPMI-1640, дополненную с помощью 2 mM L-Глутамин + 10 % FCS (Gibco). Культуры отсоединяли от пластиковой поверхности с помощью раствора Accutase® (Sigma-Aldrich) и расщепляли от двух до трех раз в неделю при соотношении 1:4/1:6.

Мыши

Мыши представляли собой мыши BALB/cJBomTas в возрасте 7-8 недель, полученные от Taconic, Denmark. После перевозки в виварий, мышам предоставляли возможность адаптироваться к условиям окружающей среды по меньшей мере в течение 5 дней перед их использованием в экспериментах. Их содержали в клетках Macrolon® типа III в группах по десять животных в стандартизированных условиях при $21,5 \pm 1,5$ °C и 55 ± 10 % влажности. Стандартизированное облученное питание (PROVIMI KLIBA) и автоклавированную водопроводную воду обеспечивали *ad libitum*. Микрочипы, имплантированные подкожно под анестезией изофлураном, использовали для идентификации каждой мыши. Карты на клетках показывали номер исследования, номер животного, соединение и уровень дозы, путь введения, а также схему, оставшуюся для животных для всего исследования.

Введение тестируемых соединений

BIA-1 суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентрикулярно, используя принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

- 5 RMP1-14 антитело и C9B7W антитело разводили в PBS и инъецировали внутривентрикулярно в объеме 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Наблюдение за ростом опухоли и прогрессирование заболевания

- Диаметр опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Объем каждой опухоли [в мм³] рассчитывали согласно формуле “объем опухоли = 10 длина*диаметр²*π/6”. Для наблюдения за побочными эффектами лечения, мышей тщательно осматривали ежедневно для выявления патологических изменений и веса тела определяли каждый день. Животных умертвляли после окончания исследования. Животных с некротическими опухолями или размерами опухолей, превышающих 1500 мм³, умертвляли раньше во время исследований по этическим 15 соображениям.

Результаты

- Все схемы лечения хорошо переносились. Средние объемы опухолей определяли для каждой леченной группы (Фигура 3). В качестве преимущества лечения (ответ на лечение) на сингенных мышинных моделях наблюдали в общем гетерогенные, 20 опухолевые регрессии после окончания исследования, определенные в виде относительного объема опухоли < 1 по сравнению с днем 1 исследования, и подсчитывали в виде оценки эффективности (Фигура 4).

- Вкратце, BIA-1 в виде отдельно взятого средства и RMP1-14 в виде отдельно взятого средства оба приводили к регрессии опухолей после окончания 25 исследования (2/10 животных каждая), в то время как C9B7W в виде отдельно взятого средства не приводил к регрессии опухолей после окончания исследования (0/10 животных). Обе двухкомпонентные комбинации (BIA.1 + RMP1-14 или RMP1-14 + C9B7W) были лучше по сравнению с любыми 30 однокомпонентными лечениями с применением 5/10 и 4/10 регрессии опухолей, соответственно. Трехкомпонентная комбинация BIA-1 + RMP1-14 + C9B7W проявляет наилучшую эффективность с 9/10 регрессии опухолей. Взятые в совокупности, эти данные свидетельствуют о превосходящей эффективности трехкомпонентной комбинации (Фигура 3 и 4).

Пример 3

Противоопухолевая активность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 в виде отдельно взятого средства или в комбинации с C9B7W, зондовым антителом к мышинному LAG-3, или в комбинации с C9B7W и RMP1-14, зондовым антителом к мышинному PD-1, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака ободочной кишки Colon26 у Balb/c мышей.

Эффективность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 тестировали на подкожной клеточной производной сингенной модели рака ободочной кишки (Colon26) в качестве отдельно взятого средства и в комбинации с C9B7W, крысиным антителом к мышинному LAG-3 (BioXCell № BE0174), или в комбинации с C9B7W и RMP1-14, крысиным антителом к мышинному PD-1 (BioXCell № BE0146).

Сингенная мышинная модель

В этом исследовании использовали мышей BALB/cJВomТас. 5×10^4 клеток рака ободочной кишки на мышь смешивали с матригелем и инъецировали для развития опухоли. Объем опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Лечение начинали через 3 дня после инъекции клеток в день 1 исследования и останавливали в день 46.

MDM2 ингибитор BIA-1 вводили ежедневно перорально (п/о) и RMP1-14 или C9B7W вводили два раза в неделю внутривенно. Десять животных использовали в контрольной группе, леченной с применением наполнителя/изотипа.

Клетки

Colon-26 клетки получали от Cell lines Services (CLS 400156-914SF). Главный банк клеток (МСВ) это утверждал. Клетки культивировали в T175 колбах для тканевых культур при 37 °C и 5 % CO₂. Используемая среда представляла собой RPMI-1640, дополненную с помощью 2 mM L-Глутамина + 10% FCS (Gibco). Культуры отсоединяли от пластиковой поверхности с помощью раствора Accutase® (Sigma-Aldrich) и расщепляли от двух до трех раз в неделю при соотношении 1:4/1:6.

Мыши

Мыши представляли собой мыши BALB/cJBomTac в возрасте 7-8 недель, полученные от Taconic, Denmark. После перевозки в виварий, мышам предоставляли возможность адаптироваться к условиям окружающей среды по меньшей мере в течение 5 дней перед их использованием в экспериментах. Их содержали в клетках Macrolon® типа III в группах по десять животных в стандартизированных условиях при $21,5 \pm 1,5$ °C и 55 ± 10 % влажности. Стандартизированное облученное питание (PROVIMI KLIBA) и автоклавированную водопроводную воду обеспечивали *ad libitum*. Микрочипы, имплантированные подкожно под анестезией изофлураном, использовали для идентификации каждой мыши. Карты на клетках показывали номер исследования, номер животного, соединение и уровень дозы, путь введения, а также схему, оставшуюся для животных для всего исследования.

Введение тестируемых соединений

BIA-1 суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентрикулярно, используя принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

RMP1-14 антитело и C9B7W антитело разводили в PBS и инъецировали внутривентрикулярно в объеме 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Наблюдение за ростом опухоли и прогрессирование заболевания

Диаметр опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Объем каждой опухоли [в мм³] рассчитывали согласно формуле “объем опухоли = длина*диаметр²*π/6”. Для наблюдения за побочными эффектами лечения, мышей тщательно осматривали ежедневно для выявления патологических изменений и веса тела определяли каждый день. Животных умерщвляли после окончания исследования. Животных с некротическими опухолями или размерами опухолей, превышающих 1500 мм³, умерщвляли раньше во время исследований по этическим соображениям.

Результаты

Все схемы лечения хорошо переносились. Средние объемы опухолей определяли для каждой леченной группы (Фигура 5). В качестве преимущества лечения (ответ на лечение) на сингенных мышинных моделях наблюдали в общем гетерогенные, опухолевые регрессии в день 31, определенные в виде относительного объема

опухоли < 1 по сравнению с днем 1 исследования, и подсчитывали в виде оценки эффективности (Фигура 6).

Вкратце, BIA-1 в виде отдельно взятого средства приводил к регрессии опухолей у 4 из 12 животных, в то время как анти-LAG-3 в виде отдельно взятого средства не приводит к регрессии опухолей (0/12 животных). Эффективность двухкомпонентной комбинации BIA-1+ C9B7W (4/12 регрессии опухолей) была сопоставима с однокомпонентным лечением с применением BIA-1 (4/12 регрессии опухолей), но была лучше по сравнению с C9B7W в виде отдельно взятого средства (0/12 регрессии опухолей). Трехкомпонентная комбинация BIA-1 + RMP1-14 + C9B7W проявляет наилучшую эффективность в 9 из 12 регрессии опухолей. Взятые в совокупности, эти данные свидетельствуют о превосходящей эффективности трехкомпонентной комбинации (Фигура 5 и 6).

Пример 4

Противоопухолевая активность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 в комбинации с C9B7W, зондовым антителом к мышинному LAG-3, и RMP1-14, зондовым антителом к мышинному LAG-3, по сравнению с эффективностью с применением RMP1-14 в виде отдельно взятого средства или эффективностью двухкомпонентной комбинации RMP1-14 и C9B7W на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака легкого ASB-XIV у Balb/c мышей.

Эффективность типичного MDM2 ингибитора BIA-1 тестировали на подкожной клеточной производной сингенной модели рака легкого (ASB-XIV) в качестве отдельно взятого средства и в комбинации с C9B7W, крысиным антителом к мышинному LAG-3 (BioXCell № BE0174) и RMP1-14, крысиным антителом к мышинному PD-1 (BioXCell № BE0146).

Сингенная мышинная модель

В этом исследовании использовали мышей BALB/cJ BomTac. 1×10^5 клетки рака легкого на мышь смешивали с матригелем и инъектировали для развития опухоли. Мышей предварительно лечили два раза в неделю внутрибрюшинно в течение 8 дней с применением RMP1-14. Тех мышей, у которых отсутствовал рост опухоли, контрольно рандомизировали (= день исследования 1) при объеме опухоли 400 мм^3 для последующего лечения (наполнитель / изотип отн. BIA1 + RMP1-14 +

С9В7W отн. RMP1-14 + С9В7W отн. RMP1-14). MDM2 ингибитор BIA-1 вводили ежедневно перорально (п/о)) и RMP1-14 или С9В7W вводили два раза в неделю внутривентрально. Десять животных использовали в контрольной группе, леченной с применением наполнителя/изотипа. Объем опухоли измеряли два-три
 5 раза в неделю с помощью штангенциркуля. Последним днем исследования был день 22.

Клетки

ASB-XIV клетки получали от Cell lines Services (CLS 400120). Главный банк клеток (МСВ) это утверждал. Клетки культивировали в покрытых коллагеном
 10 Т175 колбах для тканевых культур при 37 °С и 5 % CO₂. Используемая среда представляла собой DMEM с 4,5 г/л глюкозой, дополненную с помощью 1 мМ пируватом натрия + 10 % FCS (Gibco). Культуры отсоединяли от пластиковой поверхности с помощью TrypleExpress (Gibco) и расщепляли один раз в неделю при соотношении 1:2/1:3.

Мыши

Мыши представляли собой мыши BALB/cJBomTac в возрасте 7-8 недель, полученные от Taconic, Denmark. После перевозки в виварий, мышам предоставляли возможность адаптироваться к условиям окружающей среды по
 20 меньшей мере в течение 5 дней перед их использованием в экспериментах. Их содержали в клетках Macrolon[®] типа III в группах по десять животных в стандартизированных условиях при 21,5 ± 1,5 °С и 55 ± 10 % влажности. Стандартизированное облученное питание (PROVIMI KLIBA) и автоклавированную водопроводную воду обеспечивали *ad libitum*. Микроципы, имплантированные подкожно под анестезией изофлураном, использовали для
 25 идентификации каждой мыши. Карты на клетках показывали номер исследования, номер животного, соединение и уровень дозы, путь введения, а также схему, оставшуюся для животных для всего исследования.

Введение тестируемых соединений

BIA-1 суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентрально, используя
 30 принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

RMP1-14 антитело и С9В7W антитело разводили в PBS и инъектировали внутривентрально в объеме 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Наблюдение за ростом опухоли и прогрессирование заболевания

Диаметр опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Объем каждой опухоли [в мм³] рассчитывали согласно формуле “объем опухоли = длина*диаметр²*π/6”. Для наблюдения за побочными эффектами лечения, мышей тщательно осматривали ежедневно для выявления патологических изменений и веса тела определяли каждый день. Животных умертвляли после окончания исследования. Животных с некротическими опухолями или размерами опухолей, превышающих 1500 мм³, умертвляли раньше во время исследований по этическим соображениям.

10 *Результаты*

Средние объемы опухолей определяли для каждой леченной группы (Фигура 7). Вкратце, в то время как RMP1-14 в виде отдельно взятого средства или комбинация RMP1-14 с C9B7W существенно не замедляли средний рост опухоли, трехкомпонентная комбинация BIA-1 с RMP1-14 и C9B7W существенно замедляла средний рост опухоли и приводила к регрессии опухолей. Взятые в совокупности, эти данные свидетельствуют о превосходящей эффективности трехкомпонентной комбинации (Фигура 7).

Пример 5

20 ***Противоопухолевая активность MDM2 ингибитора HDM-201 в комбинации с RMP1-14, зондовым антителом к мышинному PD-1, и C9B7W, зондовым антителом к мышинному LAG-3, на подкожной сингенной мышинной модели, имеющей происхождение из клеточной линии рака ободочной кишки Colon26 у Balb/c мышей.***

25 Эффективность MDM2 ингибитора HDM-201 тестировали на подкожной клеточной производной сингенной модели рака ободочной кишки (Colon26) в комбинации с C9B7W, крысиным антителом к мышинному LAG-3 (BioXCell № BE0174), и RMP1-14, крысиным антителом к мышинному PD-1 (BioXCell № BE0146).

30 *Сингенная мышинная модель*

В этом исследовании использовали мышей BALB/cJWomTas. 5 x 10⁴ клеток рака ободочной кишки на мышь смешивали с матригелем и инъецировали для развития опухоли. Объем опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью

штангенциркуля. Лечение начинали через 3 дня после инъекции клеток в день 1 исследования и останавливали в день 24.

MDM2 ингибитор HDM-201 вводили ежедневно перорально (п/о) и RMP1-14 или C9B7W вводили два раза в неделю внутривентально. Десять животных использовали в контрольной группе, леченной с применением наполнителя/изотипа.

Клетки

Colon-26 клетки получали от Cell lines Services (CLS 400156-914SF). Главный банк клеток (MCB) это утверждал. Клетки культивировали в T175 колбах для тканевых культур при 37 °C и 5 % CO₂. Используемая среда представляла собой RPMI-1640, дополненную с помощью 2 mM L-Глутамин + 10% FCS (Gibco). Культуры отсоединяли от пластиковой поверхности с помощью раствора Accutase® (Sigma-Aldrich) и расщепляли от двух до трех раз в неделю при соотношении 1:4/1:6.

Мыши

Мыши представляли собой мыши BALB/cJWomTas в возрасте 7-8 недель, полученные от Taconic, Denmark. После перевозки в виварий, мышам предоставляли возможность адаптироваться к условиям окружающей среды по меньшей мере в течение 5 дней перед их использованием в экспериментах. Их содержали в клетках Macrolon® типа III в группах по десять животных в стандартизированных условиях при 21,5 ± 1,5 °C и 55 ± 10 % влажности. Стандартизированное облученное питание (PROVIMI KLIBA) и автоклавированную водопроводную воду обеспечивали *ad libitum*. Микроципы, имплантированные подкожно под анестезией изофлураном, использовали для идентификации каждой мыши. Карты на клетках показывали номер исследования, номер животного, соединение и уровень дозы, путь введения, а также схему, оставшуюся для животных для всего исследования.

Введение тестируемых соединений

HDM-201 суспендировали в 0,5 % Natrosol и вводили внутривентально, используя принудительное питание через зонд при объеме введения 10 мл/кг на мышь один раз в сутки.

RMP1-14 антитело и C9B7W антитело разводили в PBS и инъектировали внутривентально в объеме 10 мл/кг на мышь два раза в неделю.

Наблюдение за ростом опухоли и прогрессирование заболевания

Диаметр опухоли измеряли два-три раза в неделю с помощью штангенциркуля. Объем каждой опухоли [в мм³] рассчитывали согласно формуле “объем опухоли = длина*диаметр²* π /6”. Для наблюдения за побочными эффектами лечения, мышей тщательно осматривали ежедневно для выявления патологических изменений и веса тела определяли каждый день. Животных умертвляли после окончания исследования. Животных с некротическими опухолями или размерами опухолей, превышающих 1500 мм³, умертвляли раньше во время исследований по этическим соображениям.

10 *Результаты*

Средние объемы опухолей определяли для каждой леченной группы (Фигура 8). Трехкомпонентная комбинация MDM2 ингибитора HDM-201 в комбинации с RMP1-14 и C9B7W приводит к существенному опухолевому контрольному росту (Фигура 7). Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность, наблюдаемая при применении трехкомпонентной комбинации HDM-201 + RMP1-14 + C9B7W (Фигура 8), была сопоставима с эффективностью, наблюдаемой для комбинации BIA-1 + RMP1-14 + C9B7W (Фигура 3 и 5).

20 Типичным MDM2 ингибитором BIA-1, используемым в примерах, является одно из соединений, описанных в таблице 1.

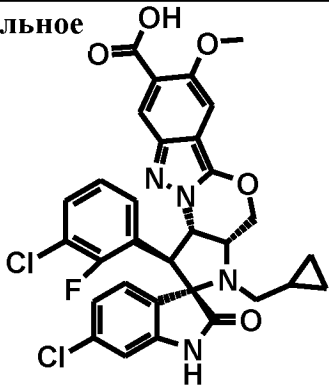
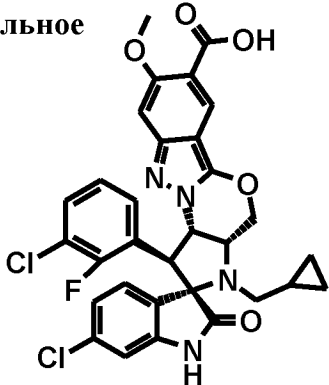
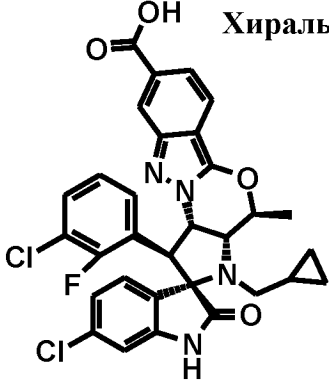
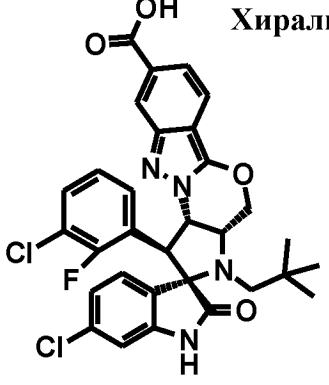
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

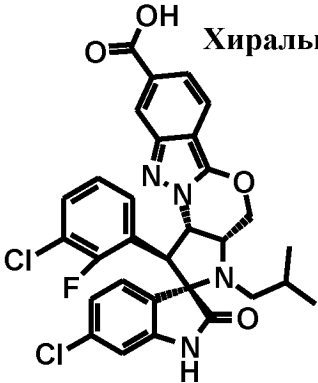
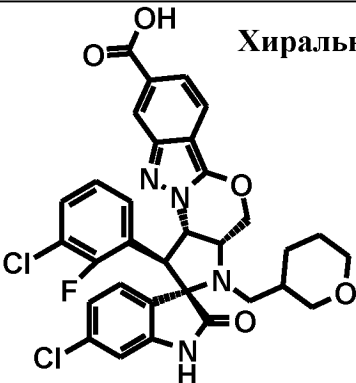
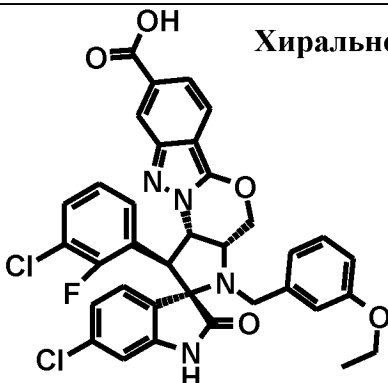
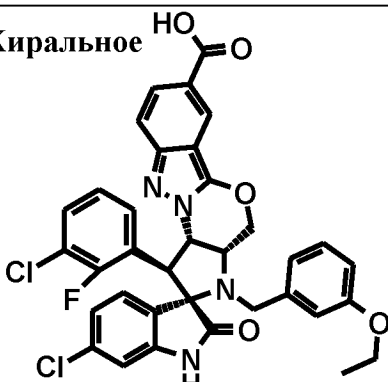
1. MDM2 ингибитор для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, где указанный способ включает введение MDM2 ингибитора в комбинации с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом пациенту, который в этом нуждается.

2. MDM2 ингибитор для применения по пункту 1, где MDM2 ингибитор вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом.

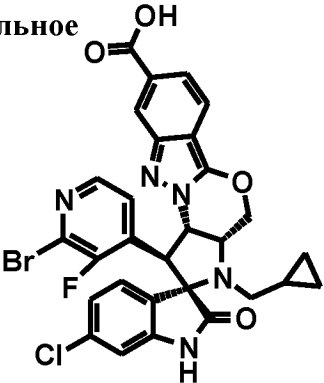
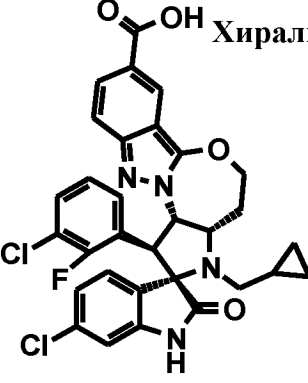
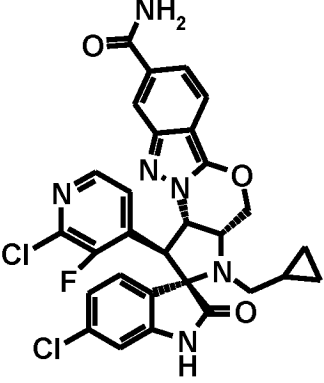
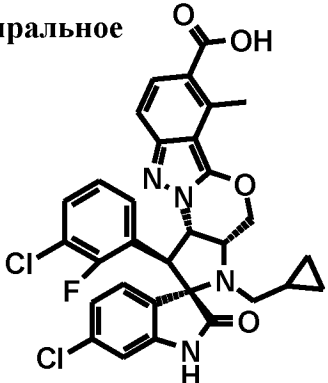
3. MDM2 ингибитор для применения по любому из пунктов 1 и 2, где MDM2 ингибитор выбирают из группы, включающей HDM-201, NVP-CGM097, RG-7112, MK-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775 и любое из соединений 1 - 36

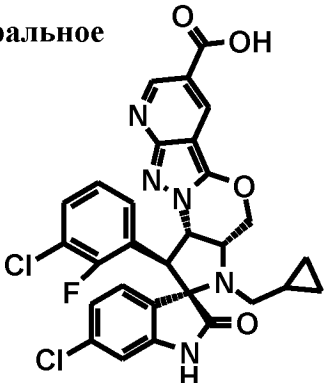
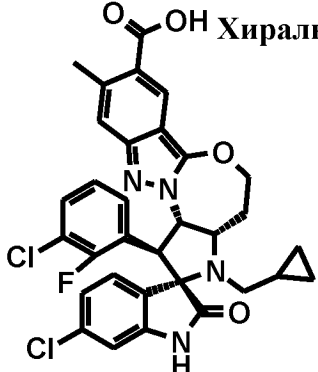
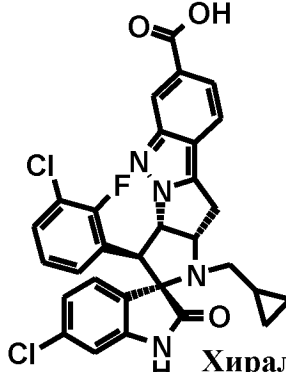
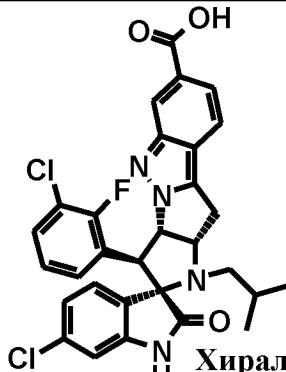
1	Хиральное The chemical structure of HDM-201 (1) is a complex molecule. It features a central carbon atom bonded to a 4-chlorophenyl group, a 2-chlorophenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-hydroxyphenyl group. The 4-hydroxyphenyl group is part of a larger system that includes a 1,2,4-triazole ring and a 1,3-dioxolane ring. The 1,3-dioxolane ring is further substituted with a cyclopropylmethyl group and a carbonyl group. The 1,2,4-triazole ring is also substituted with a carbonyl group and a hydroxyl group.
2	Хиральное The chemical structure of HDM-201 (2) is identical to the structure in row 1, but it is labeled as 'Хиральное' (Chiral) on the right side of the structure.

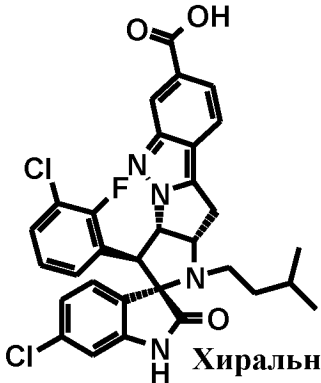
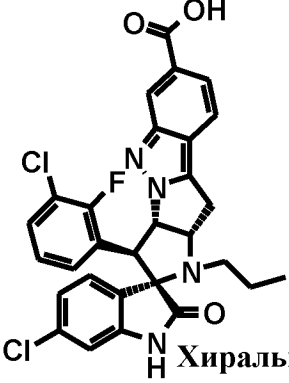
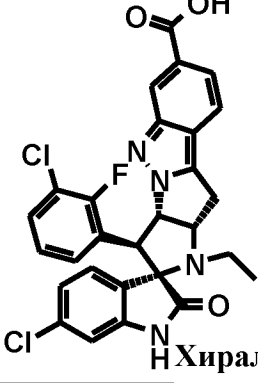
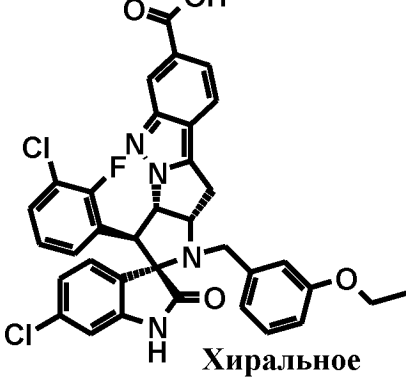
3	Хиральное 
4	Хиральное 
5	Хиральное 
6	Хиральное 

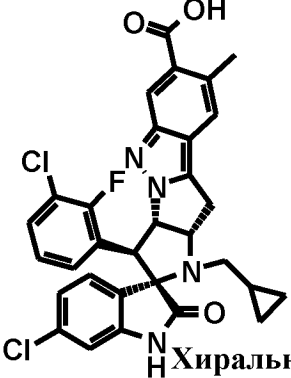
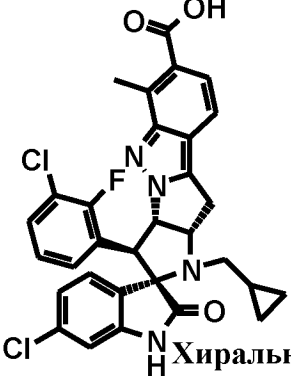
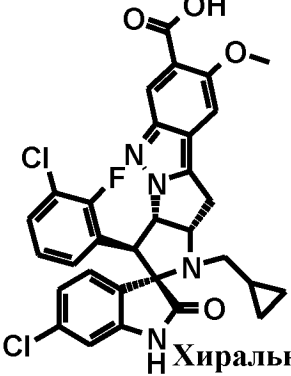
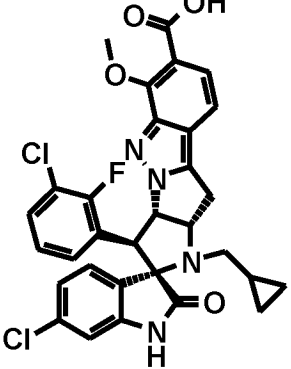
7	Хиральное 
8	Хиральное 
9	Хиральное 
10	Хиральное 

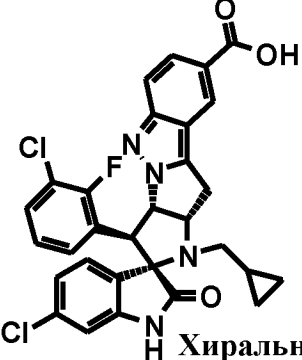
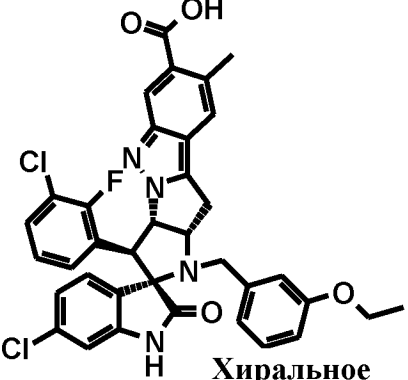
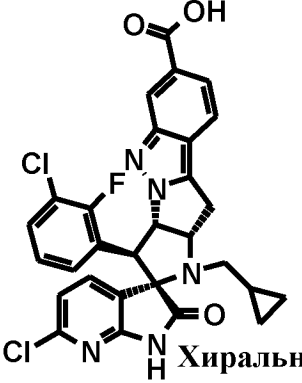
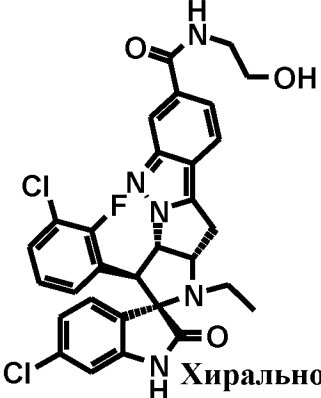
11	Хиральное <chem>O=C(O)c1ccc2nc3c(ncn3O)C(Cc4ccccc4)C(=O)Nc5ccc(Cl)cc5C6=CC=C(C=C6)C(F)=CC(Br)=C6</chem>
12	Хиральное <chem>O=C(O)c1ccc2nc3c(ncn3O)C(Cc4ccccc4)C(=O)Nc5ccc(Cl)cc5C6=CC=C(C=C6)C(F)=CC(Cl)=CC(Cl)=C6</chem>
13	Хиральное <chem>O=C(O)c1ccc2nc3c(ncn3O)C(Cc4ccccc4)C(=O)Nc5ccc(Cl)cc5C6=CC=C(C=C6)C(F)=CC(F)=CC(Cl)=C6</chem>
14	Хиральное <chem>O=C(O)c1ccc2nc3c(ncn3O)C(Cc4ccccc4)C(=O)Nc5ccc(Cl)cc5C6=CC=C(C=C6)C(F)=CC(Cl)=N6</chem>

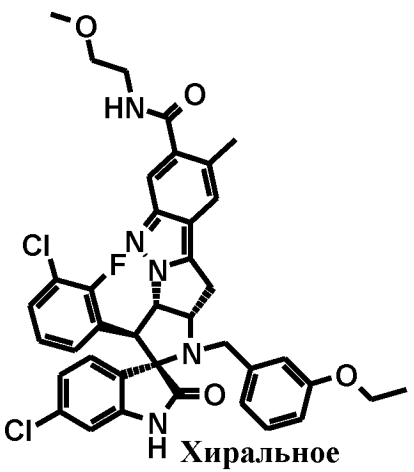
15	Хиральное 
16	Хиральное 
17	
18	Хиральное 

19	Хиральное 
20	Хиральное 
21	 Хиральное
22	 Хиральное

23	 Хиральное
24	 Хиральное
25	 Хиральное
26	 Хиральное

27	 Хиральное
28	 Хиральное
29	 Хиральное
30	 Хиральное

31	 Хиральное
32	 Хиральное
33	 Хиральное
34	 Хиральное

35	
36	

или фармацевтически приемлемую соль любого из этих соединений.

4. MDM2 ингибитор для применения по любому из пунктов 1 - 3, где PD-1 антагонист выбирают из группы, включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, PDR-001, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-E, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 и PD1-5.

5. MDM2 ингибитор для применения по любому из пунктов 1 - 4, где LAG-3 антагонист выбирают из группы, включающей BMS-986016, LAG525, MK4280, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I, BAP050-Clone-J, LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 и LAG3-5.

6. MDM2 ингибитор для применения по любому из пунктов 1 - 5, где онкологическое заболевание, подвергнутое лечению, представляет собой злокачественное новообразование, выбранное из группы, включающей рак легкого, в особенности, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак головного

мозга, в особенности, глиобластома, саркому мягких тканей, в особенности, липосаркому и рак мочевого пузыря.

7. MDM2 ингибитор для применения по любому из пунктов 1 - 6, где злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), предпочтительно немелкоклеточный рак легкого аденокарциному.

8. PD-1 антагонист для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, где указанный способ включает введение PD-1 антагониста в комбинации с MDM2 ингибитором и LAG-3 антагонистом пациенту, который в этом нуждается.

9. PD-1 антагонист для применения по пункту 8, где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно с MDM2 ингибитором и LAG-3 антагонистом.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- MDM2 ингибитор,
- PD-1 антагонист,
- LAG-3 антагонист, и,
- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ.

11. Фармацевтическая композиция по пункту 10 для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования.

12. Набор, содержащий:

- первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую MDM2 ингибитор и, необязательно, один или несколько

фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ,

- вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую PD-1 антагонист и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ, и
- третью фармацевтическую композицию или дозированную форму, содержащую LAG-3 антагонист и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или вспомогательных веществ.

13. Набор по пункту 12 для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования.

14. Набор по пункту 13, где первую фармацевтическую композицию или дозированную форму вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или отдельно со второй и третьей фармацевтической композицией или дозированной формой.

15. Набор по любому из пунктов 12 - 14, дополнительно содержащий

- листок-вкладыш, содержащий напечатанные инструкции для одновременного, конкурентного, один за другим, последовательного, альтернативного или отдельного применения для лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, у пациента, который в этом нуждается.

16. Способ лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества MDM2 ингибитора, терапевтически

эффективного количества PD-1 антагониста и терапевтически эффективного количества LAG-3 антагониста.

17. Способ по пункту 16, где MDM2 ингибитор вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом.

18. Применение MDM2 ингибитора для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, где MDM2 ингибитор применяют в комбинации с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом.

19. Применение по пункту 18, где MDM2 ингибитор вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с PD-1 антагонистом и LAG-3 антагонистом.

20. Применение PD-1 антагониста для приготовления фармацевтической композиции для применения в способе лечения и/или предотвращения онкологического или гиперпролиферативного заболевания, в особенности злокачественного новообразования, где PD-1 антагонист применяют в комбинации с MDM2 ингибитором и LAG-3 антагонистом.

21. Применение по пункту 20, где PD-1 антагонист вводят одновременно, конкурентно, один за другим, последовательно, альтернативно или раздельно с MDM2 ингибитором и LAG-3 антагонистом.

22. Способ по любому из пунктов 16 и 17, PD-1 антагонист для применения по любому из пунктов 8 и 9, применение MDM2 ингибитора по любому из пунктов 18 и 19, применение PD-1 антагониста по любому из пунктов 20 и 21, фармацевтическая композиция по любому из пунктов 10 и 11, или набор по любому из пунктов 12 - 15, где MDM2 ингибитор выбирают из группы, включающей HDM-201, NVP-CGM097, RG-7112, MK-8242, RG-7388, SAR405838,

AMG-232, DS-3032, RG-7775 и любое из соединений 1 - 36 в таблице 1 или фармацевтически приемлемую соль любого из этих соединений.

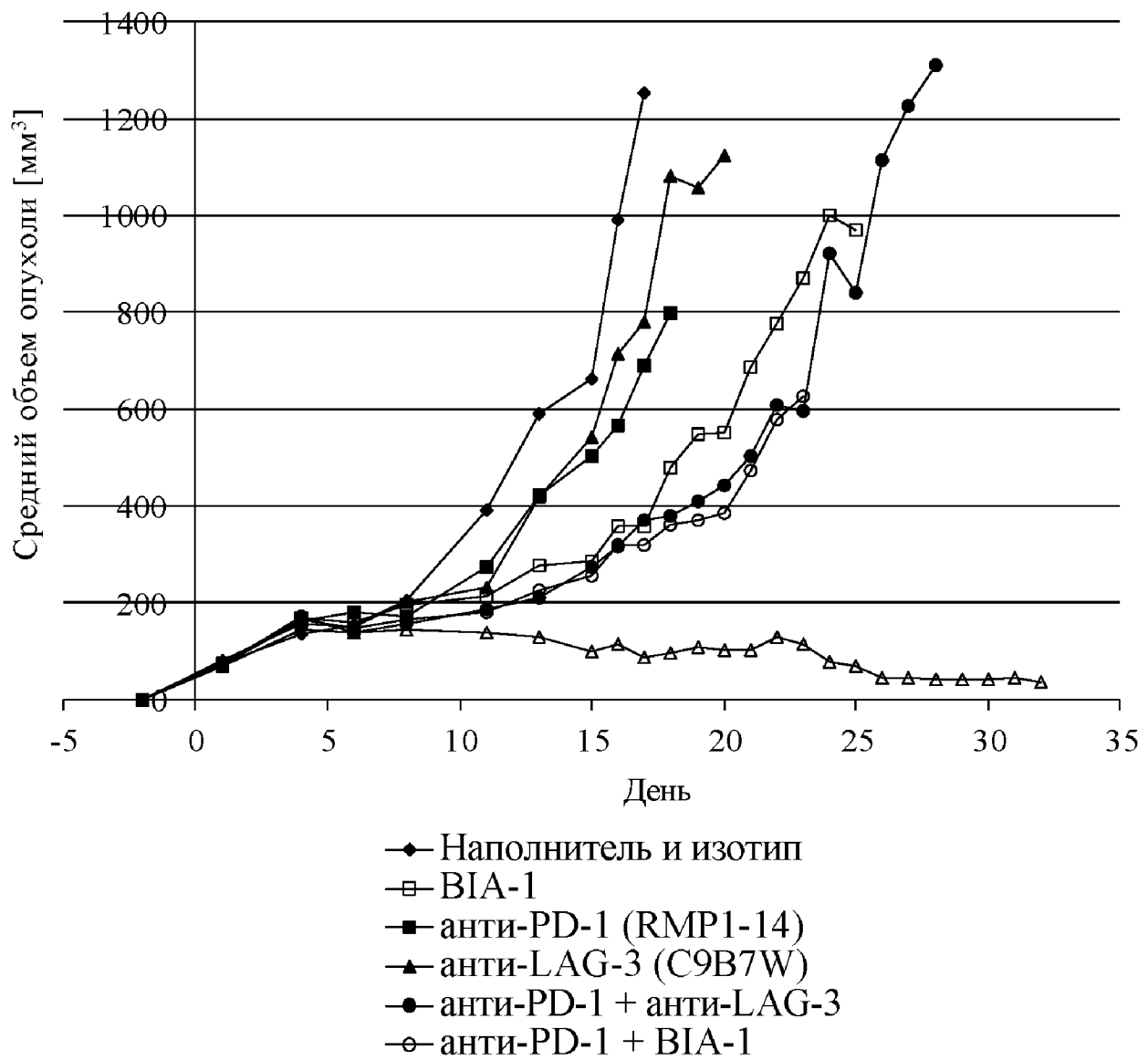
23. Способ по любому из пунктов 16 и 17, PD-1 антагонист для применения по
5 любому из пунктов 8 и 9, применение MDM2 ингибитора по любому из пунктов
18 и 19, применение PD-1 антагониста по любому из пунктов 20 и 21,
фармацевтическая композиция по любому из пунктов 10 и 11, или набор по
любому из пунктов 12 - 15, где PD-1 антагонист выбирают из группы,
включающей пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб,
10 дурвалумаб, PDR-001, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-E, PD1-1, PD1-2, PD1-3,
PD1-4 и PD1-5.

24. Способ по любому из пунктов 16 и 17, PD-1 антагонист для применения по
любому из пунктов 8 и 9, применение MDM2 ингибитора по любому из пунктов
15 18 и 19, применение PD-1 антагониста по любому из пунктов 20 и 21,
фармацевтическая композиция по любому из пунктов 10 и 11, или набор по
любому из пунктов 12 - 15, где LAG-3 антагонист выбирают из группы,
включающей BMS-986016, LAG525, MK4280, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G,
BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I, BAP050-Clone-J, LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3,
20 LAG3-4 и LAG3-5.

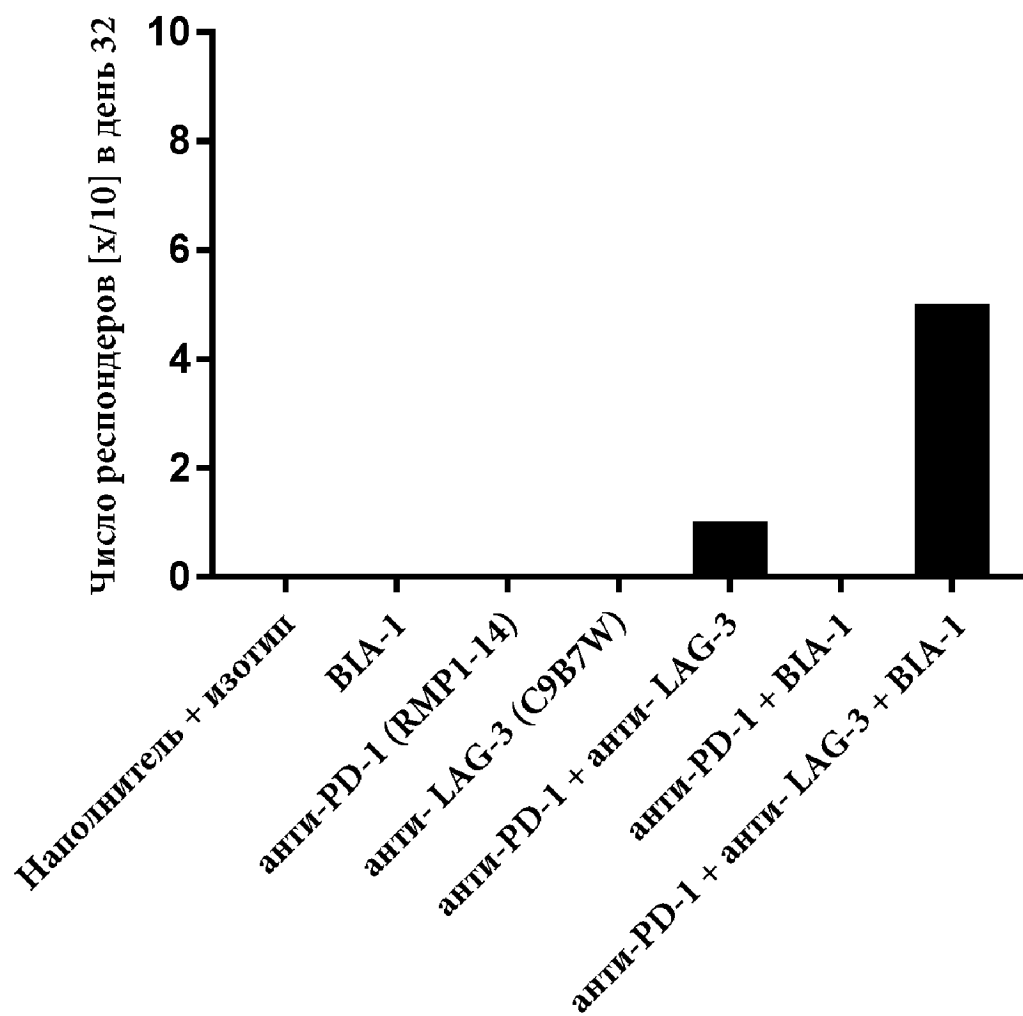
25. Способ по любому из пунктов 16, 17 и 22 - 24, PD-1 антагонист для
применения по любому из пунктов 8, 9 и 22 - 24, применение MDM2 ингибитора
по любому из пунктов 18, 19 и 22 - 24, применение PD-1 антагониста по любому
25 из пунктов 20 - 24, фармацевтическая композиция по любому из пунктов 10, 11 и
22 - 24, или набор по любому из пунктов 12 - 15 и 22 - 24, где онкологическое
заболевание, подвергаемое лечению, представляет собой злокачественное
новообразование, выбранное из группы, включающей рак легкого, в особенности,
немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак головного мозга, в особенности,
30 глиобластому, саркому мягких тканей, в особенности, липосаркому и рак
мочеполовой системы, в особенности, рак мочевого пузыря.

26. Способ по любому из пунктов 16, 17 и 22 - 24, PD-1 антагонист для применения по любому из пунктов 8, 9 и 22 - 24, применение MDM2 ингибитора по любому из пунктов 18, 19 и 22 - 24, применение PD-1 антагониста по любому из пунктов 20 - 24, фармацевтическая композиция по любому из пунктов 10, 11 и 22 - 24, или набор по любому из пунктов 12 - 15 и 22 - 24, где злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), предпочтительно немелкоклеточный рак легкого аденокарциному.

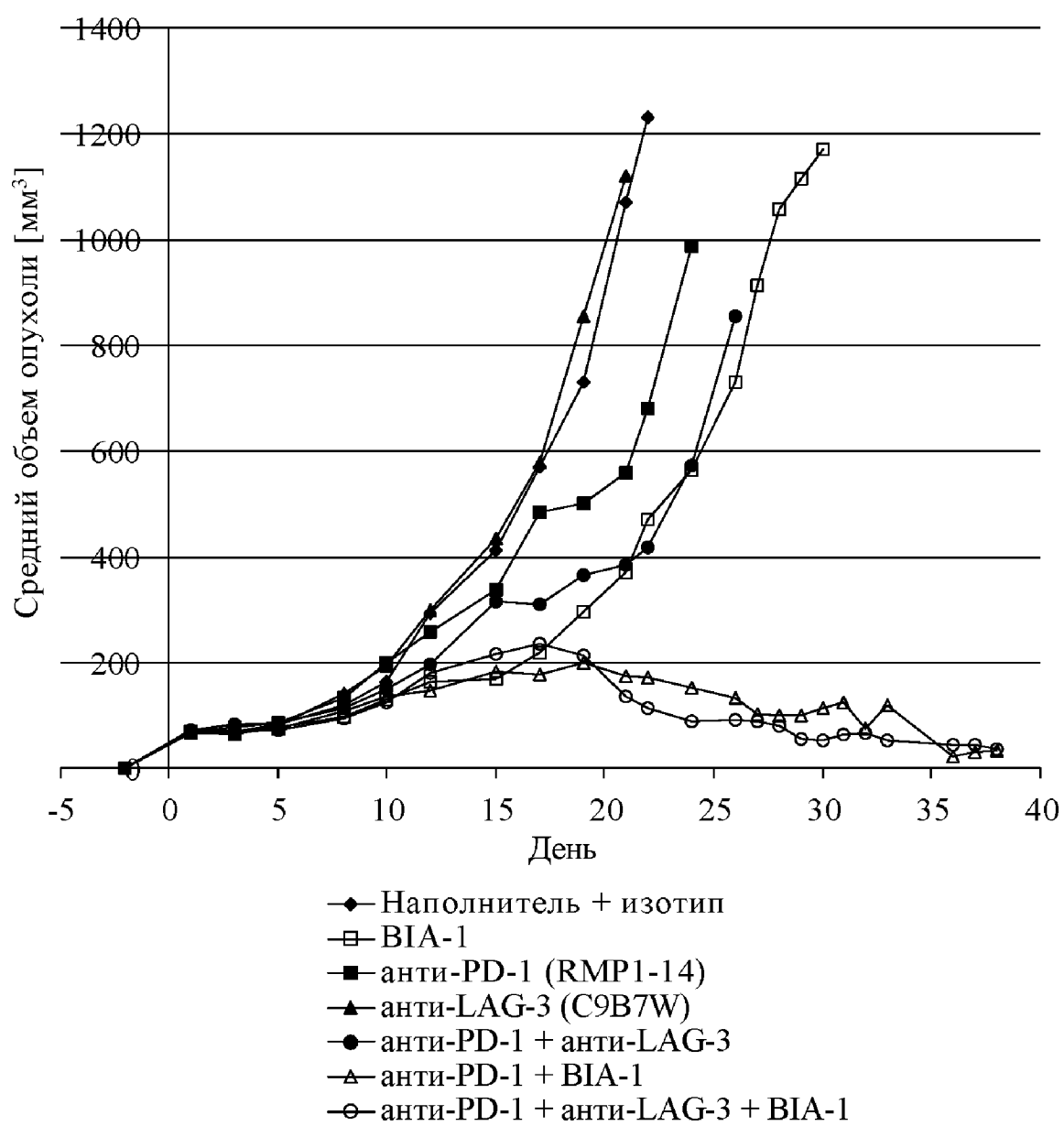
Фигура 1/8



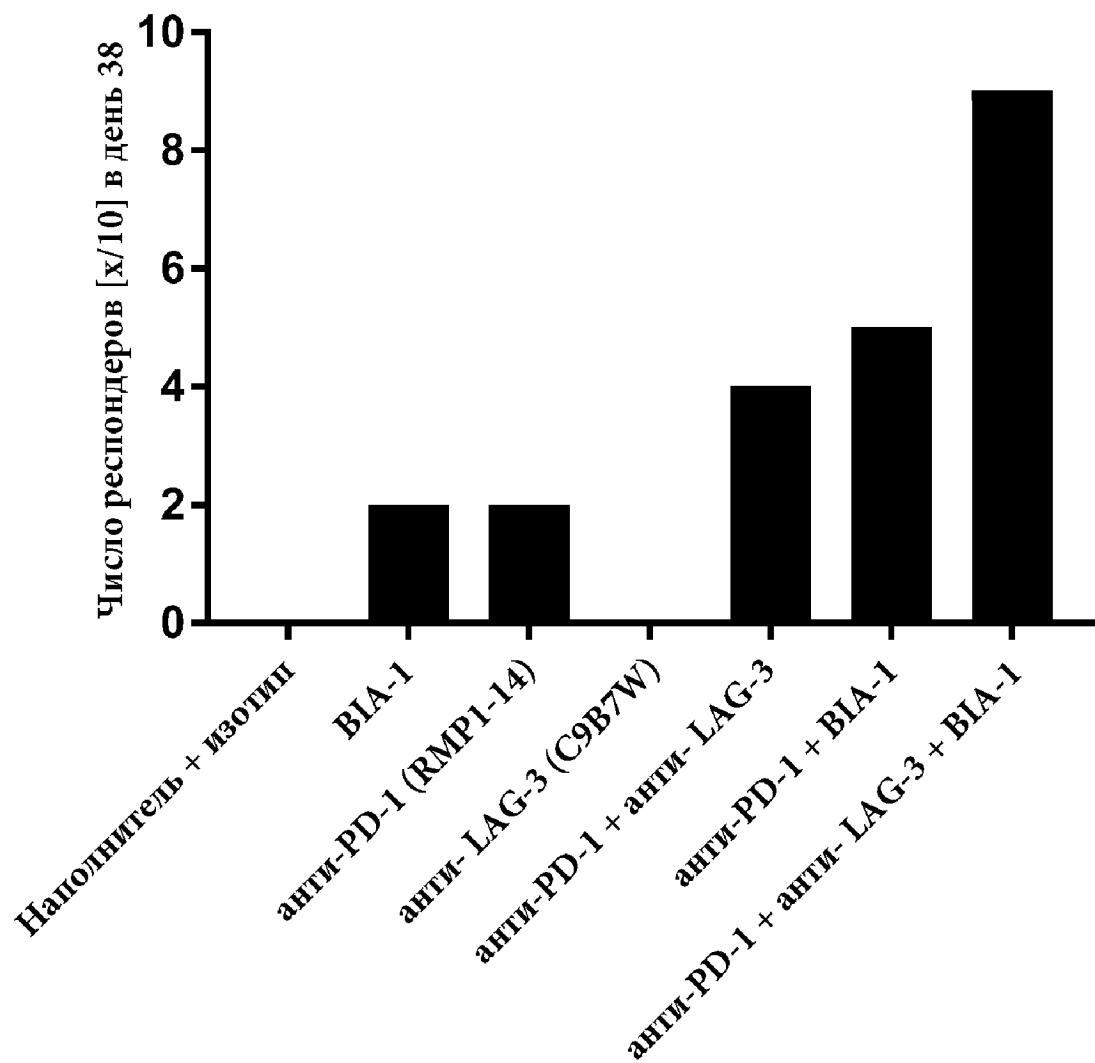
Фигура 2/8



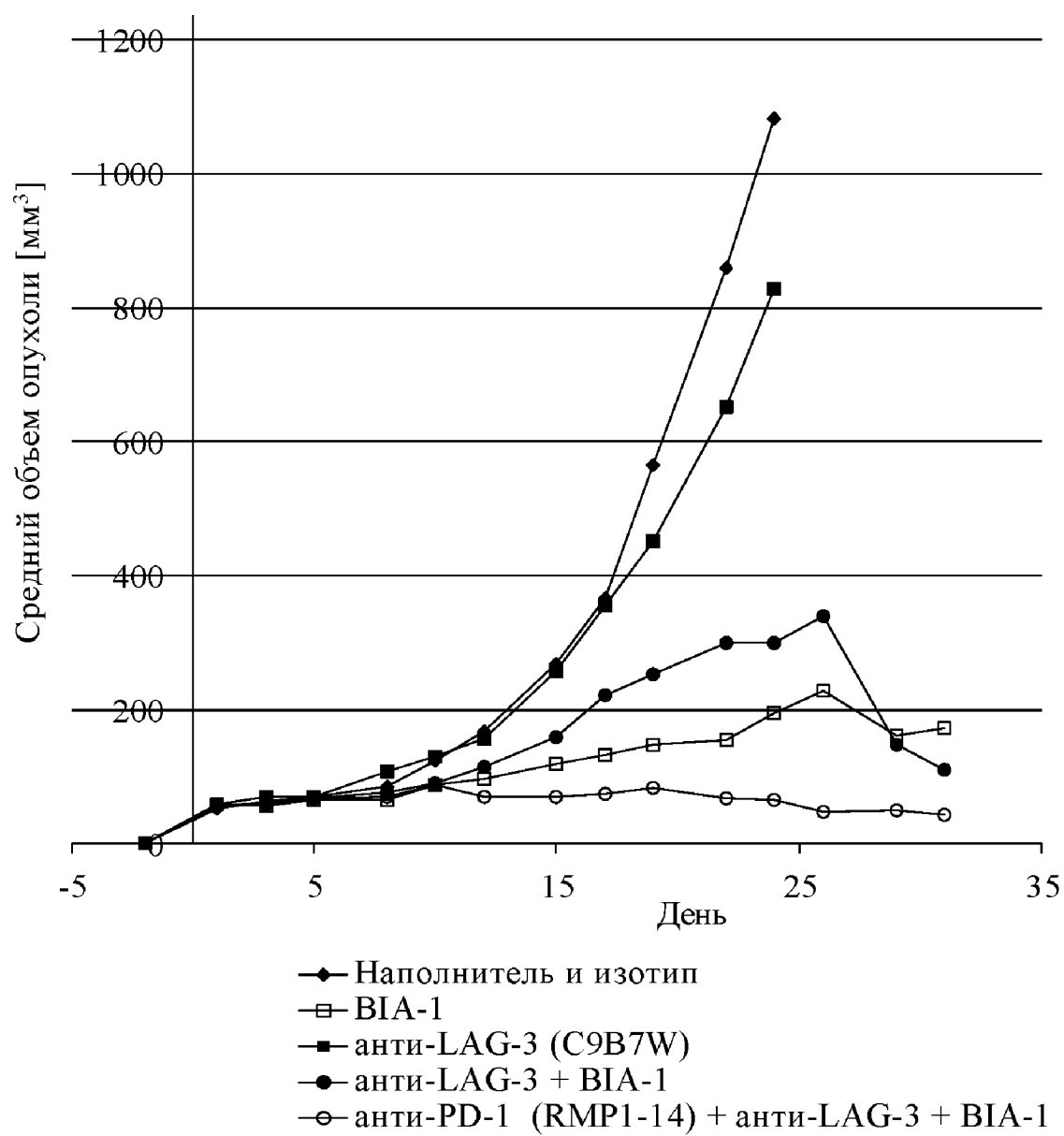
Фигура 3/8



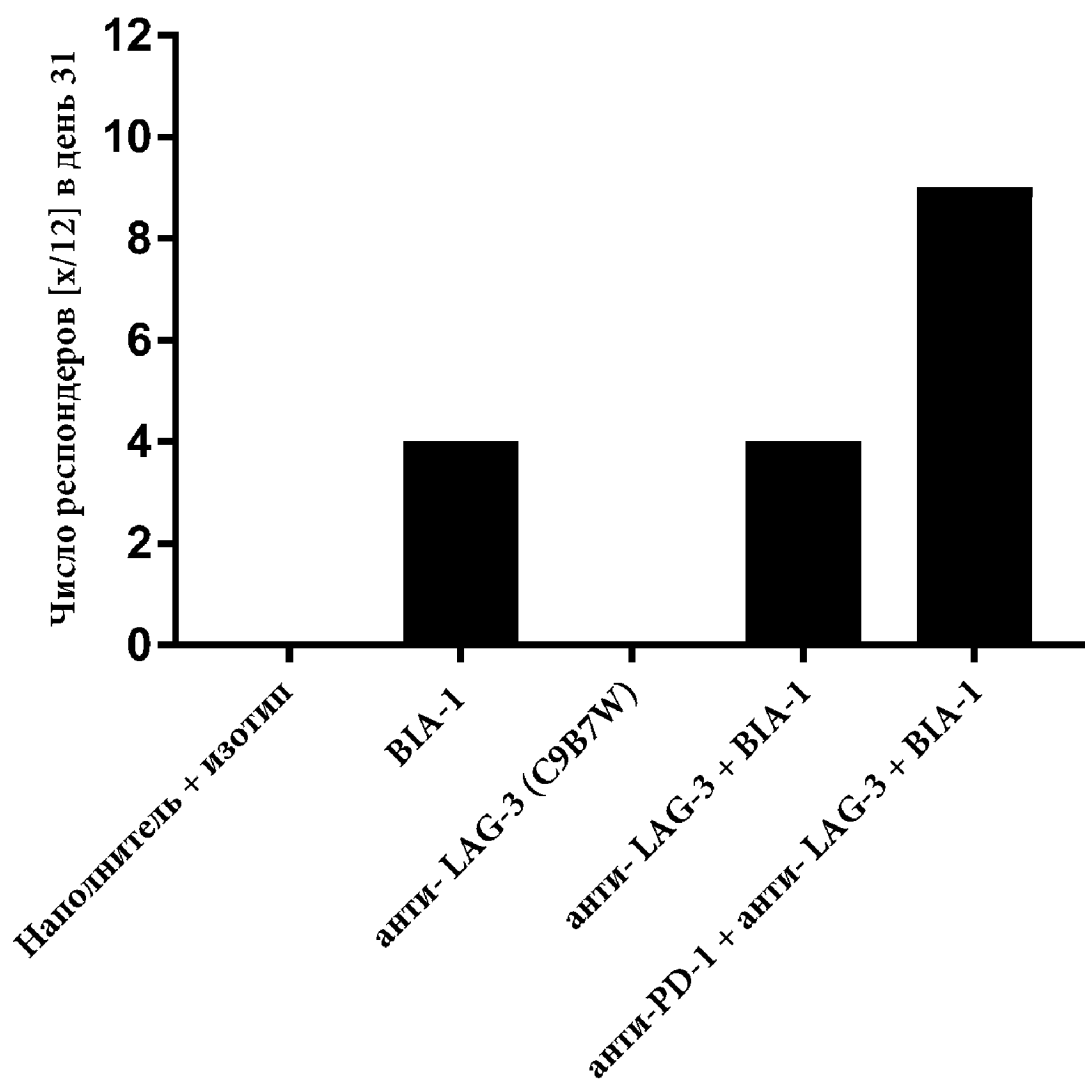
Фигура 4/8



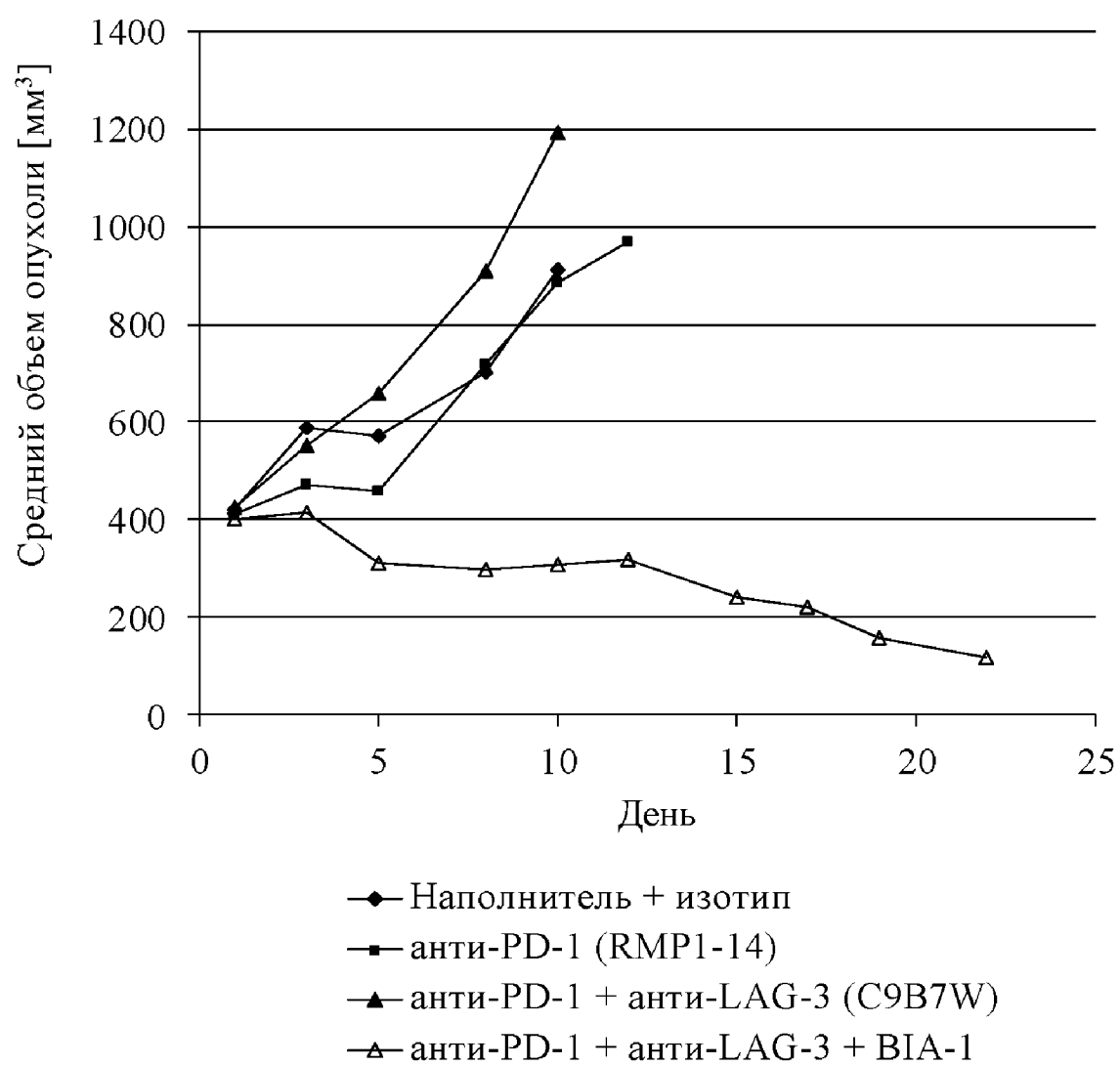
Фигура 5/8



Фигура 6/8



Фигура 7/8



Фигура 8/8

