

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091133** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.29

(22) Дата подачи заявки  
2018.11.06

(51) Int. Cl. *A61K 38/20* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07K 14/55* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ**

---

(31) 62/582,174; 62/629,481; 62/712,814

(32) 2017.11.06; 2018.02.12; 2018.07.31

(33) US

(86) PCT/US2018/059448

(87) WO 2019/090330 2019.05.09

(71) Заявитель:  
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ; НЕКТАР  
ТЕРАПЬЮТИКС (US)**

(72) Изобретатель:

**Клеменс Венди Л., Залевский  
Джонатан, Хох Уте, Таглиаферри  
Мэри (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,  
Угрюмов В.М. (RU)**

---

(57) Настоящее раскрытие относится к способам лечения опухоли у субъекта, предусматривающим введение субъекту антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль происходит из меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака уротелия (UC), рака молочной железы или любой их комбинации.

**A1**

**202091133**

**202091133**

**A1**

# **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

[0001] Настоящее раскрытие относится к способам лечения опухоли у субъекта, предусматривающим введение субъекту антитела к белку 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль происходит из меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), рака уротелия (UC), рака молочной железы или любой их комбинации.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[0002] Формы рака у человека предусматривают множество генетических и эпигенетических изменений, в результате которых образуются неоантигены, потенциально узнаваемые иммунной системой (Sjoblom *et al.*, (2006) *Science* 314:268-74). Адаптивная иммунная система, предусматривающая Т- и В лимфоциты, обладает мощным противораковым потенциалом, с широким диапазоном способностей и исключительной специфичностью в отношении ответа на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система характеризуется существенной пластичностью и составляющей в виде иммунной памяти. Успешное использование всех этих свойств адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех методов лечения рака.

[0003] Направленная терапия в отношении иммунных ответов, регулируемых несколькими избыточными молекулярными путями, может обеспечить улучшение противоопухолевой иммунотерапии. Однако не все комбинации характеризуются приемлемой безопасностью и/или эффективностью. Остается потребность в комбинированных терапевтических препаратах с приемлемым профилем безопасности и высокой эффективностью, которые обеспечивают усиление противоопухолевых иммунных ответов по сравнению с монотерапией и другими иммунотерапевтическими комбинациями.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

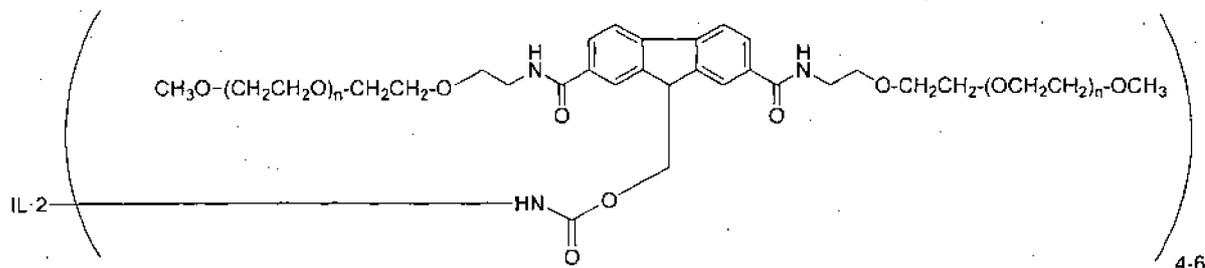
[0004] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способу лечения субъекта, страдающего от опухоли, предусматривающему введение субъекту: (а) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной

активностью в отношении CD-122. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок интерлейкин-2 (IL-2), конъюгированный с полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль происходит из меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака уротелия (UC), рака молочной железы или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

**[0005]** Некоторые аспекты настоящего раскрытия относятся к способу лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из меланомы, предусматривающему введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Другие аспекты относятся к способу лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из почечно-клеточной карциномы (RCC), предусматривающему введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Другие аспекты относятся к способу лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), предусматривающему введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Другие аспекты относятся к способу лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из рака уротелия (UC), предусматривающему введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Другие аспекты относятся к способу лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из трижды негативного рака молочной железы (TNBC), предусматривающему введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок интерлейкин-2, конъюгированный с полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления полимер предусматривает водорастворимый полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления полимер представляет собой водорастворимый полимер.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления введение обеспечивает лечение опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с  $\beta\gamma$ -рецептором интерлейкина-2 ( $\text{IL-2R}\beta\gamma$ ) на поверхности клетки. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с  $\text{IL-2R}\beta\gamma$  на поверхности клетки сильнее, чем агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с  $\text{IL-2R}\alpha\beta\gamma$  на поверхности клетки. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка выбрана из группы, состоящей из естественной клетки-киллера (NK),  $\text{CD4}^+$  клетки,  $\text{CD8}^+$  клетки и любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 стимулирует клональное размножение NK-клеток,  $\text{CD8}^+$  клеток,  $\text{CD4}^+$  хелперных Т-клеток или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 не стимулирует клональное размножение  $\text{CD4}^+$  клеток Treg.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется следующей формулой:



Формула (I).

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение пролиферации инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) в опухоли по сравнению с пролиферацией TIL в опухоли до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение уровня экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток у субъекта по сравнению с уровнем экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток до введения.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 связывается с тем же эпитопом, что и ниволумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 представляет

собой химерное, гуманизированное или моноклональное антитело человека, или его часть. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 содержит константную область тяжелой цепи, которая происходит из изоформа IgG1 или IgG4 человека. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 представляет собой OPDIVO®.

**[0009]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе по меньшей мере приблизительно 200, по меньшей мере приблизительно 220, по меньшей мере приблизительно 240, по меньшей мере приблизительно 260, по меньшей мере приблизительно 280, по меньшей мере приблизительно 300, по меньшей мере приблизительно 320, по меньшей мере приблизительно 340, по меньшей мере приблизительно 360, по меньшей мере приблизительно 380, по меньшей мере приблизительно 400, по меньшей мере приблизительно 420, по меньшей мере приблизительно 440, по меньшей мере приблизительно 460, по меньшей мере приблизительно 480, по меньшей мере приблизительно 500 или по меньшей мере приблизительно 550 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 200 мг до по меньшей мере приблизительно 600 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 480 мг или приблизительно 560 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 360 мг.

**[0010]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят один раз приблизительно каждые 1, 2, 3 или 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 480 мг или приблизительно 560 мг приблизительно один раз каждые 2 недели или каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг приблизительно один раз каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 360 мг приблизительно один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления

антитело к PD-1 вводят до тех пор, пока не будет наблюдаться клиническая польза или пока не возникнет неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания.

**[0011]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,0001 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,001 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,01 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг, приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,005 мг/кг, приблизительно 0,006 мг/кг, приблизительно 0,007 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,009 мг/кг или приблизительно 0,01 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят один раз приблизительно каждые 1, 2, 3 или 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг веса тела приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе приблизительно 360 мг каждые 3 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели.

**[0012]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 составляют для внутривенного введения.

**[0013]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят с разницей в 30 минут друг от друга. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят перед введением агониста со

смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят перед введением антитела к PD-1.

**[0014]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят одновременно в виде отдельных композиций.

**[0015]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 смешаны в виде единой композиции для одновременного введения.

**[0016]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в субтерапевтической дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в субтерапевтической дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления каждое из антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в субтерапевтической дозе.

**[0017]** Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2, или как одно, так и другое.

**[0018]** Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно одного месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно одного года, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после начального введения.

**[0019]** Согласно некоторым вариантам осуществления введение антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает уменьшение размера опухоли относительно размера опухоли до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли уменьшается по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 55%, по меньшей мере на

приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 65%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 75%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 85%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95% или на приблизительно 100% по сравнению с размером опухоли до введения.

**[0020]** Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал по меньшей мере одно предшествующее химиотерапевтическое лечение.

**[0021]** Другие аспекты настоящего раскрытия относятся к набору для лечения страдающего от рака субъекта, причем набор содержит: (a) дозировку антитела к PD-1 в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг; (b) дозировку агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в диапазоне от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 0,1 мг; (c) инструкции по применению антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в любом из раскрытых в настоящем документе способах.

#### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[0022]** E1. Способ лечения субъекта, страдающего от опухоли, предусматривающий введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0023]** E2. Способ согласно E1, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок интерлейкин-2 (IL-2), конъюгированный с полимером.

**[0024]** E3. Способ согласно E1 или E2, в котором опухоль происходит из меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака уротелия (UC), рака молочной железы или любой их комбинации.

**[0025]** E4. Способ согласно E3, в котором рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

**[0026]** E5. Способ лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из меланомы, предусматривающий введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0027]** E6. Способ лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из почечно-клеточной карциномы (RCC), предусматривающий введение субъекту: (a)

антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0028]** E7. Способ лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), предусматривающий введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0029]** E8. Способ лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из рака уротелия (UC), предусматривающий введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0030]** E9. Способ лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из трижды негативного рака молочной железы (TNBC), предусматривающий введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0031]** E10. Способ согласно любому из E5-E9, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок интерлейкин-2, конъюгированный с полимером.

**[0032]** E11. Способ согласно любому из E1-E10, в котором введение обеспечивает лечение опухоли.

**[0033]** E12. Способ согласно любому из E1-E11, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с  $\beta\gamma$ -рецептором интерлейкина-2 (IL-2R $\beta\gamma$ ) на поверхности клетки.

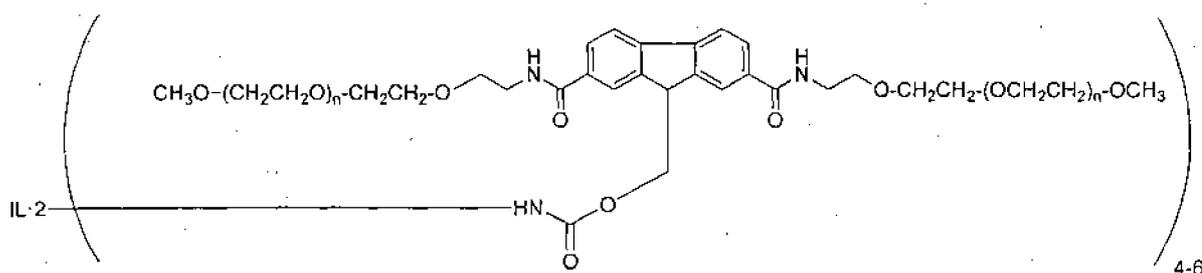
**[0034]** E13. Способ согласно любому из E1-E12, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки сильнее, чем агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с IL-2R $\alpha\beta\gamma$  на поверхности клетки.

**[0035]** E14. Способ согласно E12 или E13, в котором клетка выбрана из группы, состоящей из естественной клетки-киллера (NK), CD4<sup>+</sup> клетки, CD8<sup>+</sup> клетки и любой их комбинации.

**[0036]** E15. Способ согласно любому из E1-E14, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 стимулирует клональное размножение NK-клеток, CD8<sup>+</sup> клеток, CD4<sup>+</sup> хелперных Т-клеток или любой их комбинации.

**[0037]** E16. Способ согласно E15, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 не стимулирует клональное размножение CD4<sup>+</sup> клеток Treg.

**[0038]** E17. Способ согласно любому из E1-E16, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется следующей формулой:



Формула (I).

**[0039]** E18. Способ согласно любому из E1-E17, в котором введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение пролиферации инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) в опухоли по сравнению с пролиферацией TIL в опухоли до введения.

**[0040]** E19. Способ согласно любому из E1-E18, в котором введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение уровня экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток у субъекта по сравнению с уровнем экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток до введения.

**[0041]** E20. Способ согласно любому из E1-E19, в котором антитело к PD-1 перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

**[0042]** E21. Способ согласно любому из E1-E20, в котором антитело к PD-1 связывается с тем же эпитопом, что и ниволумаб.

**[0043]** E22. Способ согласно любому из E1-E21, в котором антитело к PD-1 представляет собой химерное, гуманизированное или моноклональное антитело человека, или его часть.

**[0044]** E23. Способ согласно любому из E1-E22, в котором антитело к PD-1 содержит константную область тяжелой цепи, которая происходит из изоформа IgG1 или IgG4 человека.

**[0045]** E24. Способ согласно любому из E1-E23, в котором антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

**[0046]** E25. Способ согласно любому из E1-E24, в котором антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[0047]** E26. Способ согласно любому из E1-E25, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе.

**[0048]** E27. Способ согласно любому из E1-E26, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе по меньшей мере приблизительно 200, по меньшей мере приблизительно 220, по меньшей мере приблизительно 240, по меньшей мере приблизительно 260, по меньшей мере приблизительно 280, по меньшей мере приблизительно 300, по меньшей мере приблизительно 320, по меньшей мере приблизительно 340, по меньшей мере приблизительно 360, по меньшей мере приблизительно 380, по меньшей мере приблизительно 400, по меньшей мере приблизительно 420, по меньшей мере приблизительно 440, по меньшей мере приблизительно 460, по меньшей мере приблизительно 480, по меньшей мере приблизительно 500 или по меньшей мере приблизительно 550 мг.

**[0049]** E28. Способ согласно любому из E1-E27, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 200 мг до по меньшей мере приблизительно 600 мг.

**[0050]** E29. Способ согласно любому из E1-E28, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 480 мг или приблизительно 560 мг.

**[0051]** E30. Способ согласно любому из E1-E29, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг.

**[0052]** E31. Способ согласно любому из E1-E29, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 360 мг.

**[0053]** E32. Способ согласно любому из E1-E31, в котором антитело к PD-1 вводят один раз приблизительно каждые 1, 2, 3 или 4 недели.

**[0054]** E33. Способ согласно любому из E1-E32, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 480 мг или приблизительно 560 мг приблизительно один раз каждые 2 недели или каждые 3 недели.

**[0055]** E34. Способ согласно любому из E1-E33, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг приблизительно один раз каждые 2 недели.

**[0056]** E35. Способ согласно любому из E1-E33, в котором антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 360 мг приблизительно один раз каждые 3 недели.

**[0057]** E36. Способ согласно любому из E1-E35, в котором антитело к PD-1 вводят до тех пор, пока не будет наблюдаться клиническая польза или пока не возникнет неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания.

**[0058]** E37. Способ согласно любому из E1-E36, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,0001 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг веса тела.

**[0059]** E38. Способ согласно любому из E1-E37, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,001 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,01 мг/кг веса тела.

**[0060]** E39. Способ согласно любому из E1-E38, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг, приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,005 мг/кг, приблизительно 0,006 мг/кг, приблизительно 0,007 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,009 мг/кг или приблизительно 0,01 мг/кг веса тела.

**[0061]** E40. Способ согласно любому из E1-E39, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг веса тела.

**[0062]** E41. Способ согласно любому из E1-E40, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела.

**[0063]** E42. Способ согласно любому из E1-E41, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят один раз приблизительно каждые 1, 2, 3 или 4 недели.

**[0064]** E43. Способ согласно любому из E1-E42, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг веса тела приблизительно каждые 2 недели.

**[0065]** E44. Способ согласно любому из E1-E43, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 2 недели.

**[0066]** E45. Способ согласно любому из E1-E44, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели.

**[0067]** E46. Способ согласно любому из E1-E45, в котором антитело к PD-1 вводят в дозе приблизительно 360 мг каждые 3 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели.

**[0068]** E47. Способ согласно любому из E1-E46, в котором антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 составлены для внутривенного введения.

**[0069]** E48. Способ согласно любому из E1-E47, в котором антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят последовательно.

**[0070]** E49. Способ согласно любому из E1-E48, в котором антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят с разницей в 30 минут друг от друга.

**[0071]** E50. Способ согласно любому из E1-E49, в котором антитело к PD-1 вводят до введения агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0072]** E51. Способ согласно любому из E1-E50, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят до введения антитела к PD-1.

**[0073]** E52. Способ согласно любому из E1-E51, в котором антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят одновременно в виде отдельных композиций.

**[0074]** E53. Способ согласно любому из E1-E51, в котором антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 смешаны в виде единой композиции для одновременного введения.

**[0075]** E54. Способ согласно любому из E1-E52, в котором антитело к PD-1 вводят в субтерапевтической дозе.

**[0076]** E55. Способ согласно любому из E1-E53, в котором агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в субтерапевтической дозе.

**[0077]** E56. Способ согласно любому из E1-E55, в котором каждое из антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят в субтерапевтической дозе.

**[0078]** E57. Способ согласно любому из E1-E56, в котором опухоль содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2, или как одно, так и другое.

**[0079]** E58. Способ согласно любому из E1-E57, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно одного месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно одного года, по

меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после начального введения.

**[0080]** E59. Способ согласно любому из E1-E58, в котором введение антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает уменьшение размера опухоли относительно размера опухоли до введения.

**[0081]** E60. Способ согласно E59, в котором размер опухоли уменьшается по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 55%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 65%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 75%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 85%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95% или на приблизительно 100% по сравнению с размером опухоли до введения.

**[0082]** E61. Способ согласно любому из E1-E60, в котором антитело к PD-1 представляет собой OPDIVO®.

**[0083]** E62. Способ согласно любому из E1-E61, в котором субъект получал по меньшей мере одно предшествующее химиотерапевтическое лечение.

**[0084]** E63. Набор для лечения страдающего от рака субъекта, причем набор содержит: (a) дозировку антитела к PD-1 в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг; (b) дозировку агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в диапазоне от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 0,1 мг; (c) инструкции по применению антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в способе согласно любому из E1-E61.

#### **Краткое описание чертежей**

**[0085]** На фиг. 1A показано графическое представление доклинических данных, на котором показаны эффекты различных видов терапии в отношении среднего размера опухоли, включая антитело к CTLA-4 антитело, антитело к PD-1, агониста со смещенной активностью в отношении CD-122, антитело к CTLA-4 + антитела к PD-1, агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 + антитело к PD-1 и контрольную среду-носитель. На фигурах 1B-1C показаны графические представления уровня пролиферации PD-1<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клеток в крови пациента после лечения с использованием монотерапии

агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 (фиг. 1B) и кратности изменения относительно исходного уровня числа CD8<sup>+</sup> Т-клеток и клеток Treg, присутствующих в опухолевой ткани после лечения с использованием монотерапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 (фиг. 1C).

**[0086]** Фиг. 2 представляет собой схематическое изображение исследования фазы 1b с повышением дозы и расширением числа пациентов, получающих препарат в дозе, определенной в ходе фазы повышения дозы.

**[0087]** На фиг. 3 показано графическое представление, на котором проиллюстрировано наилучшее процентное изменение размеров целевых очагов поражения по типу опухоли и величине дозы для 36 субъектов в исследовании фазы 1b. Пациентам вводили комбинированный препарат, содержащий агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаб, как указано. \* Наилучшим общим ответом является PD (SD для целевых очагов поражения, PD для нецелевых очагов поражения); # наилучшим общим ответом является SD (PR для целевых очагов поражения, PD для нового очага поражения по подтверждающему сканированию); + наилучшим общим ответом является PR (CR для целевых очагов поражения, нецелевые очаги поражения все еще присутствуют). Данные показаны для пациентов с последующими сканированиями, которые включали оценку целевых очагов поражения. Данные по двум пациентам не включены в фигуру: один пациент прекратил участие в исследовании из-за клинического прогрессирования перед первой оценкой опухоли после исходного уровня, и у одного проходящего лечение пациента не проводили сканирование после исходного уровня.

**[0088]** На фигурах 4A-4C показаны графические представления процентного изменения размеров целевых очагов поражения с течением времени (фиг. 4A), процентного изменения относительно исходного уровня размеров целевых очагов поражения (фиг. 4B) и времени до развития ответа и продолжительности ответа (фиг. 4C) для не проходивших лечение пациентов с меланомой на IV стадии (n = 11). Горизонтальные точечные пунктирные линии обозначают пороговые значения для PD и ответа в соответствии с критериями RECIST (версии 1.1) (фигуры. 4A-4B). # наилучшим общим ответом является SD (PR для целевых очагов поражения, PD для нового очага поражения по подтверждающему сканированию); + наилучшим общим ответом является PR (CR для целевых очагов поражения, нецелевые очаги поражения все еще присутствуют) (фигуры 4A-4B). + Наилучшим общим ответом является PR (CR для целевых очагов поражения, нецелевые очаги поражения все еще присутствуют) (фиг. 4C).

**[0089]** На фигурах 5A-5C показаны графические представления процентного изменения размеров целевых очагов поражения с течением времени (фиг. 5A), процентного

изменения относительно исходного уровня размеров целевых очагов поражения (фиг. 5B) и времени до развития ответа и продолжительности ответа (фиг. 5C) для ранее не проходивших лечение пациентов с почечно-клеточной карциномой на IV стадии, получающих терапию первой линии (RCC 1L) (n = 13). Эффективность можно было оценить у пациентов более чем с 1 или более чем с 2 последующими сканированиями. Горизонтальные точечные пунктирные линии обозначают пороговые значения для PD и ответа в соответствии с критериями RECIST (версии 1.1) (фигуры. 5A-5B). # наилучшим общим ответом является SD (PR для целевых очагов поражения, PD для нового очага поражения по подтверждающему сканированию); + наилучшим общим ответом является PR (CR для целевых очагов поражения, нецелевые очаги поражения все еще присутствуют) (фигуры 5A-5B).

**[0090]** На фигурах 6A-6C показаны графические представления процентного изменения размеров целевых очагов поражения с течением времени (фиг. 6A), процентного изменения относительно исходного уровня размеров целевых очагов поражения (фиг. 6B) и времени до развития ответа и продолжительности ответа (фиг. 6C) для ранее не проходивших лечение пациентов с PD-L1-отрицательной немелкоклеточной карциномой легкого на IV стадии (NSCLC) (первой и второй линии; n = 4). Горизонтальные точечные пунктирные линии обозначают пороговые значения для PD и ответа в соответствии с критериями RECIST (версии 1.1) (фигуры 6A-6B). # наилучшим общим ответом является SD (PR для целевых очагов поражения, PD для нового очага поражения по подтверждающему сканированию); + наилучшим общим ответом является PR (CR для целевых очагов поражения, нецелевые очаги поражения все еще присутствуют) (фигуры 6A-6B).

**[0091]** На фиг. 7 показано графическое представление изменения размера опухоли относительно исходного уровня для 38 пациентов с меланомой, у которых применяли терапию первой линии, предусматривающую комбинацию агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба. Подходящие для оценки эффективности пациенты, полностью удовлетворяющие требованиям протокола исследования, определены как пациенты с  $\geq 1$  последующим сканированием. 3 пациента прекратили участие в исследовании до 1-го сканирования (из-за TEAE [n=1] и по решению лечащего врача [n=2]). † у 11 подходящих для оценки пациентов LDH>ULN. У одного пациента, данные для которого не представлены на графике, имелись целевые очаги поражения согласно протоколу по оценке исследователя, однако не было целевого очага поражения в начале исследования согласно BICR. В ходе исследования у пациента достигалась SD по нецелевому очагу поражения. #: Наилучшим общим ответом является PD. \*: Наилучшим

общим ответом является SD. +: Наилучшим общим ответом является PR с -100% уменьшением размеров целевых очагов поражения. §: Наилучший общий ответ в виде CR не подтвержден; PR подтвержден.

**[0092]** На фиг. 8 показано графическое представление изменения размера опухоли относительно исходного уровня для 38 пациентов с меланомой, в зависимости от продолжительности лечения, после применения комбинированной терапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумабом. Подходящие для оценки эффективности пациенты, полностью удовлетворяющие требованиям протокола исследования, определены как пациенты с  $\geq 1$  последующим сканированием. Три пациента прекратили участие в исследовании до 1-го сканирования (из-за ТЕАЕ [n=1] и по решению лечащего врача [n=2]). У трех пациентов с ответом проявилось прогрессирование спустя шесть месяцев от развития ответа. У всех трех пациентов наблюдали устойчивое подавление опухоли в целевых очагах поражения (-100%, -100%, -50%), однако появились новые очаги поражения, что привело к прогрессированию. У одного пациента, данные для которого не представлены на графике, имелись целевые очаги поражения согласно протоколу по оценке исследователя, однако не было целевого очага поражения в начале исследования согласно BICR. В ходе исследования у пациента достигалась стабилизация заболевания (SD) по нецелевому очагу поражения.

**[0093]** Фиг. 9 представляет собой схематическое представление биомаркерной методики для пациентов с меланомой, у которых применяли терапию первой линии, предусматривающую комбинацию агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба. С = цикл; D = день (например, C1D1 = цикл 1, день 1).

**[0094]** На фигурах 10А-10В показаны графические представления данных по уровню активного цитокина агониста со смещенной активностью в отношении CD-122, перекрывающихся с числом присутствующих у пациентов с меланомой лимфоцитов с течением времени, после применения терапии первой линии, предусматривающей монотерапию агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 (фиг. 10А) или комбинацию агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба (фиг. 10В). Уровни лимфоцитов были получены на основе данных стандартного анализа крови (N=17 EXCEL и N=328 PIVOT-02). Уровень агониста со смещенной активностью в отношении CD-122-АС (активного цитокина агониста со смещенной активностью в отношении CD-122, 2-PEG и 1-PEG IL-2) измеряли с помощью соответствующего требованиям способа (N=17 EXCEL и N=48 PIVOT-02).

**[0095]** На фигурах 11А-11В показаны графические представления числа лимфоцитов в крови пациентов с меланомой после повторного применения терапии первой

линии, предусматривающей монотерапию агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 (фиг. 11A) или комбинацию агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба (фиг. 11B). Уровни лимфоцитов были получены на основе данных стандартного анализа крови. В анализ были включены все пациенты с имеющимися данными из клинического испытания EXCEL с монотерапией (N=17) и все пациенты с меланомой, проходящие терапию первой линии в виде комбинированной терапии, включенные в исследование PIVOT-02 (N=41, среднее±SE).

**[0096]** На фигурах 12A-12B показаны графические представления процента антиген-стимулированных Т-клеток (фиг. 12A; показано по HLA DR+ клеткам) и уровня экспрессии ICOS на поверхности Т-клеток (фиг. 12B) в цикле 1 относительно исходного уровня для CD4+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток. HLA-DR-положительные Т-клетки были подсчитаны с применением проточной цитометрии и представлены в виде доли (%) каждой исходной популяции клеток. В анализ были включены все пациенты с парными образцами в D1 и D8 цикла 1 (N=9; столбики соответствуют медианным значениям для каждой популяции), и представлена кратность изменения D8/D1. \*  $p < 0,05$  для D8 в сравнении с D1. ICOS-положительные Т-клетки были подсчитаны с применением проточной цитометрии, а уровень экспрессии ICOS на клеточной поверхности был рассчитан из стандартной кривой молекул эквивалентного растворимого флуорохрома (MESF). В анализ были включены все пациенты с парными образцами в D1 и D8 цикла 1 (N=9, столбики соответствуют медианным значениям для каждой популяции), и представлена кратность изменения D8/D1. \*  $p < 0,05$  для D8 в сравнении с D1.

**[0097]** Фигуры 13A-13B представляют собой изображения, полученные в результате иммунофлуоресцентного окрашивания биоптатов опухолей, взятых у репрезентативного пациента с меланомой, которого лечили комбинацией агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба, в начале исследования (фиг. 13A) и спустя 3 недели после начала лечения (фиг. 13B). Иммунофлуоресцентное окрашивание осуществляли с применением Vectra с указанными реагентами для окрашивания. Показанные изображения были получены при 20× увеличении. DAPI окрашивает ДНК, SOX-10 представляет собой опухолевый антиген клеток меланомы, CD3/CD8 окрашивают Т-клетки, CD68 окрашивает макрофаг. ИHC по CD8 проводили с помощью стандартных способов. В анализ были включены все пациенты с меланомой, проходящие терапию первой линии, с парными биоптатами на исходном уровне и для недели 3 (N=8). На фиг. 13C показано графическое представление изменения ИHC-окрашивания инфильтрирующих опухоль CD8 клеток в биоптатах опухолей, взятых в начале исследования и спустя 3 недели после начала лечения у пациентов с меланомой,

которых лечили комбинацией агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба. Репрезентативный пациент, данные по которому применяли для фигур 13А-13В («пациент А»), указан на фиг. 13С.

**[0098]** Фиг. 14А представляет собой вулканную диаграмму дифференциальной экспрессии в процессе лечения в сравнении с таковой до лечения. EdgeSeq осуществляли для всех доступных образцов, N=11, на исходном уровне (BL), и N=5, неделя 3 (W3). Только для двух пациентов имелись парные BL- и W3-образцы. Вулканная диаграмма: точки как в Q1, так и Q3 являются статистически значимыми (р-значение  $\leq 0,05$ ), и соответствующие им значения являются в 2 раза более высокими (в векторном пространстве). Вертикальными пунктирными линиями показано 2-кратное повышение/снижение, горизонтальной пунктирной линией показано пороговое значение для статистической значимости. Фигуры 14В-14Е представляют собой столбчатые графики, на которых показана экспрессия генов, кодирующих рецепторы активации клеток и коингибирующие рецепторы (фиг. 14В; 4-1BB, CD86, PD-1 и LAG3), белки с цитотоксическими эффекторными функциями (фиг. 14С; перфорин, гранзим и IFN $\gamma$ ), опухолевый антиген клеток меланомы SLC7A5 (фиг. 14D) и Th2/TH17- и ингибирующие цитокины (фиг. 14Е; IL17A, RORC, IL4, GATA3 и TGFB1), относительно исходного уровня к неделе 3. Звездочками обозначены статистически значимые гены (р-значение  $\leq 0,05$ ).

**[0099]** На фиг. 15 показано графическое представление распределения TCR-клонов в начале исследования и к неделе 3 для выбранного пациента с меланомой после лечения первой линии с помощью комбинации агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба. Было обнаружено, что к неделе 3 процент TIL составлял  $4,4 \pm 1\%$  (N=7). Биоптат опухоли обрабатывали с получением нуклеиновой кислоты и применяли для анализа репертуара TCR с применением immunoSEQ. Данные для всех проходящих терапию первой линии пациентов с меланомой (N=7) с парными образцами на исходном уровне и для недели 3 регистрировали в виде эффективной частоты встречаемости в %. TCR-клоны, более распространенные в начале исследования, показаны красным цветом, а клоны, более распространенные к неделе 3, показаны синим цветом. Темно-серые точки не характеризуются значимостью при сравнении между моментами времени, а светло-серые точки исключены из-за низкой распространенности. Серой пунктирной линией показано равенство частоты встречаемости, а красная пунктирная линия обозначает популяцию, используемую для статистического сравнения. Новые инфильтрирующие опухоль Т-клетки показаны в овале и обобщены для N=7 в приведенном выше прямоугольнике.

**[0100]** На фиг. 16 показано графическое представление, на котором проиллюстрирована корреляция между исходным уровнем инфильтрирующих опухоль

CD8+ лимфоцитов и экспрессией PD-L1 при наилучшем общем ответе среди пациентов с меланомой после лечения первой линии с помощью комбинированной терапии, предусматривающей агонист со смещенной активностью в отношении CD-122. Кругами обозначен полный ответ (CR), квадратами обозначен частичный ответ (PR), треугольниками обозначена стабилизация заболевания (SD) и звездочками обозначено прогрессирование заболевания (PD). Биоптаты опухолей на исходном уровне оценивали с помощью иммуногистохимического исследования на предмет числа CD8 клеток (N=26) и экспрессии PD-L1 (N=26) с применением способа с использованием 28-8 или мутационной нагрузки опухоли (TMB, N=12) с применением способа определения TMB от Foundation. Данные по каждому пациенту с парными показателями для CD8 и %PD-L1 на исходном уровне графически отображали на осях x/y и определяли корреляцию с BOR. Каждый символ соответствует отдельному пациенту (CR: N=7, PR: N=9, SD: N=4 и PD: N=6).

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

[0101] Настоящее раскрытие относится к способам лечения опухоли у субъекта, предусматривающим введение субъекту антитела к белку 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок интерлейкин-2, конъюгированный с полимером, таким как водорастворимый полимер. Согласно определенным вариантам осуществления опухоль происходит из меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака уротелия (UC), рака молочной железы или любой их комбинации.

### **Термины**

[0102] Для того, чтобы настоящее раскрытие могло быть более понятным, сначала приводятся определенные термины. В контексте настоящей заявки, если настоящим документом явно не предусмотрено иное, каждый из следующих терминов имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены по всему тексту заявки.

[0103] Выражение «и/или» при применении в настоящем документе следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, подразумевается, что выражение «и/или» в контексте такой фразы, как «А и/или В» в настоящем документе включает «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Подобным образом, подразумевается, что выражение «и/или» в контексте такой фразы, как «А, В и/или С», охватывает каждый из

следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

**[0104]** Следует понимать, что во всех случаях, где аспекты описаны в настоящем документе с использованием выражения «содержащий», другие аналогичные аспекты, описанные в контексте «состоящий из» и/или «состоящий главным образом из», также предусмотрены.

**[0105]** Если не указано иное, все применяемые в настоящем документе технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понятны рядовому специалисту в данной области, к которой относится настоящее раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2-е издание, 2002 г, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3-е издание, 1999 г, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, последняя редакция, 2000 г, Oxford University Press, предоставляют специалисту общий словарь множества применяемых в настоящем раскрытии терминов.

**[0106]** Единицы, префиксы и символы обозначены в их принятой согласно Международной системе единиц (СИ) форме. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Предусмотренные в настоящем документе заголовки не являются ограничениями различных аспектов настоящего раскрытия, которые могут быть сделаны со ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на описание во всей своей полноте.

**[0107]** «Введение» относится к физическому введению субъекту терапевтического средства с применением любого из ряда способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Иллюстративные пути введения, например, антитела к PD-1 и/или агониста со смещенной активностью в отношении CD-122, включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинномозговой или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение» в контексте настоящего документа означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию, а также *in vivo* электропорацию. Терапевтическое средство можно вводить путем, отличным от парентерального, или перорально. Другие отличные от парентерального пути включают

местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или местный. Введение также можно осуществлять, например, однократно, множество раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов.

**[0108]** «Нежелательное явление» (AE) в контексте настоящего документа представляет собой любой неблагоприятный и обычно непредусмотренный или неприемлемый признак (включая отклоняющиеся от нормы данные лабораторного исследования), симптом или заболевание, ассоциированные с применением медицинского вмешательства. Медицинское вмешательство может сопровождаться одним или несколькими ассоциированными АЕ, и при этом каждое АЕ может характеризоваться одинаковой или отличной степенью тяжести. Отсылка к способам, с помощью которых можно «изменить нежелательные явления», означает схему лечения, которая обеспечивает снижение частоты возникновения и/или тяжести одного или нескольких АЕ, ассоциированных с применением другой схемы лечения.

**[0109]** «Антитело» (Ab) включает без ограничения являющийся гликопротеином иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные друг с другом дисульфидными связями, или его антигенсвязывающую часть. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой цепи (в настоящем документе сокращено как  $V_H$ ) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит по меньшей мере три константных домена,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (в настоящем документе сокращено как  $V_L$ ) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один константный домен,  $C_L$ .  $V_H$ - и  $V_L$ -области дополнительно могут быть разделены на гиперпеременные области, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая  $V_H$  и  $V_L$  содержит три CDR и четыре FR, расположенные, от амино-конца к карбокси-концу, в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Переменные области тяжелых и легких цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки), и первым компонентом (C1q) классической системы комплемента.

**[0110]** Иммуноглобулин может относиться к любому из общеизвестных изотипов, включая без ограничения IgA, секреторные IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо

известны специалистам в данной области и включают без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи. Термин «антитело» включает, в качестве примера, как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или отличные от человеческих антитела; полностью синтетические антитела; и одноцепочечные антитела. Отличное от человеческого антитело может быть гуманизировано с помощью способов на основе технологии рекомбинантных ДНК с целью снижения его иммуногенности у человека. Если явным образом не указано, и если из контекста не следует иное, термин «антитело» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов, и включает одновалентные и двухвалентные фрагмент или часть и одноцепочечное антитело.

**[0111]** «Выделенное антитело» относится к антителу, которое практически не содержит других антител с другими типами антигенной специфичности (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с PD-1, практически не содержит антител, которые специфически связываются с отличными от PD-1 антигенами). Выделенное антитело, которое специфически связывается с PD-1, может, однако, характеризоваться перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы PD-1 других видов. Более того, выделенное антитело может практически не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ. Согласно одному варианту осуществления антитело относится к конъюгату с присоединенным другим средством (например, низкомолекулярным лекарственным средством).

**[0112]** Термин «моноклональное антитело» (mAb) относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител одного молекулярного состава, т. е. молекул антител, первичные последовательности которых являются практически идентичными, и которые характеризуются одной специфичностью связывания и аффинностью в отношении конкретного эпитопа. Моноклональное антитело является примером выделенного антитела. Моноклональные антитела можно получать с помощью гибридомной, рекомбинантной, трансгенной или других технологий, известных специалистам в данной области.

**[0113]** «Антитело человека» (HuMAb) относится к антителу, содержащему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, то константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Антитела человека по настоящему

раскрытию могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, в случае мутаций, введенных с применением случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или соматической мутации *in vivo*). Однако подразумевается, что в контексте настоящего документа термин «антитело человека» не включает антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, например, мыши, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины «антитела человека» и «полностью человеческие антитела» применяют как синонимы.

**[0114]** «Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большая часть или все из аминокислот вне CDR отличного от человеческого антитела замещены соответствующими аминокислотами, происходящими из иммуноглобулинов человека. Согласно одному варианту осуществления гуманизированной формы антитела некоторые, большая часть или все из аминокислот вне CDR были замещены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, тогда как некоторые, большая часть или все из аминокислот в пределах одной или нескольких CDR остались неизменными. Допускаются небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот, при условии, что они не устраняют способность антитела связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное антитело» сохраняет антигенную специфичность, аналогичную таковой исходного антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR гуманизированного антитела предусматривают CDR из отличного от человеческого антитела млекопитающего. Согласно другим вариантам осуществления CDR гуманизированного антитела предусматривают CDR из сконструированного синтетического антитела.

**[0115]** «Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области происходят из одного вида, а константные области происходят из другого вида, как, например, антитело, в котором переменные области происходят из антитела мыши, а константные области происходят из антитела человека.

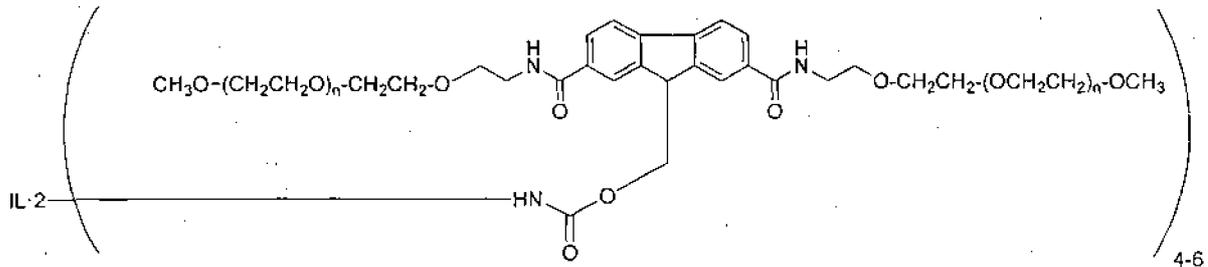
**[0116]** «Антитело к антигену» относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело к PD-1 специфически связывается с PD-1.

**[0117]** «Антигенсвязывающая часть» антитела (также называемая «антигенсвязывающим фрагментом») относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связанным полным антителом.

**[0118]** «Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. «Рак» или «раковая ткань» могут включать опухоль. Неконтролируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани и могут также давать метастазы в удаленные части организма через лимфатическую систему или кровяное русло. После метастазирования удаленные опухоли могут называться «происходящими из» пре-метастатической опухоли. Например, «опухоль, происходящая из» меланомы, относится к опухоли, которая является результатом метастазирования меланомы. Поскольку удаленная опухоль происходит из пре-метастатической опухоли, «опухоль, происходящая из» может также предусматривать пре-метастатическую опухоль, например, опухоль, происходящая из меланомы, может предусматривать меланому.

**[0119]** «CD-122», « $\beta$ -рецептор интерлейкина-2», «IL-2R $\beta$ » или «IL2RB» относится к бета-субъединице рецептора интерлейкина 2 (IL-2). CD-122 димеризуется с альфа-субъединицей IL-2R и также взаимодействует с гамма-субъединицей IL-2R на поверхности иммунных клеток с образованием рецептора IL-2. Связывание IL-2 с комплексом IL-2R $\alpha\beta\gamma$  стимулирует пролиферацию CD4<sup>+</sup> клеток Treg. С другой стороны, CD-122 также отдельно димеризуется с  $\gamma$ -субъединицей с образованием комплекса IL-2R $\beta\gamma$ . Связывание IL-2 с комплексом IL-2R $\beta\gamma$  обуславливает пролиферацию естественных клеток-киллеров (NK), CD8<sup>+</sup> Т-клеток и CD4<sup>+</sup> хелперных Т-клеток. Следовательно, предпочтительная активация комплекса IL-2R $\beta\gamma$  стимулирует иммунный ответ, тогда как активация комплекса IL-2R $\alpha\beta\gamma$  стимулирует иммуносупрессорный ответ.

**[0120]** «Агонист CD-122», «агонист со смещенной активностью в отношении CD-122», «агонист со смещенной активностью в отношении IL-2R $\beta$ » или «агонист IL-2R $\beta$ » в контексте настоящего документа относится к любой молекуле, способной к активированию или стимулированию CD-122 или IL-2R $\beta$ . Агонист может предусматривать малую молекулу, полимер, полипептид или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок IL-2 или его фрагмент, конъюгированные с полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 связывает и активирует скорее IL-2R $\beta\gamma$ , чем IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 избирательно связывает и активирует скорее IL-2R $\beta\gamma$ , чем IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 не связывает IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно конкретным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется формулой I:



Формула (I), также называемая (2,7-(бис-метокси-PEG-карбоксамид)(9Н-флуорен-9-ил)-метил-N-карбамат)<sub>4-6</sub>-интерлейкин-2.

**[0121]** «Полимер» в контексте настоящего документа относится к непептидной молекуле, содержащей множество повторяющихся субъединиц. Полимер может быть встречающимся в природе или синтетическим. Согласно некоторым вариантам осуществления полимер предусматривает водорастворимый полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления полимер представляет собой водорастворимый полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления полимер представляет собой полиэтиленгликоль (PEG). Согласно некоторым вариантам осуществления полимер входит в состав следующей формулы (II):

**[0122]** Считается, что связывающая молекула, например, агонист со смещенной активностью в отношении CD-122, «предпочтительно связывается» с рецептором, например, IL-2Rβγ, если она связывается с большей аффинностью, avidностью, более легко и/или с большей продолжительностью, чем связывается с другими веществами, например, IL-2Rαβγ. Например, агонист со смещенной активностью в отношении CD-122, который предпочтительно связывается с IL-2Rβγ, представляет собой молекулу, которая связывает IL-2Rβγ с большей аффинностью, avidностью, более легко и/или с большей продолжительностью, чем связывается с другими IL-2 R, в частности IL-2Rαβγ. Например, агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предпочтительно связывается с IL-2Rβγ, если более 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% молекул агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 связываются с IL-2Rβγ в присутствии как IL-2Rβγ, так и IL-2Rαβγ на поверхности клеток. Читая данное определение следует понимать, что, например, агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (или фрагмент, или эпитоп), который предпочтительно связывается с первой мишенью, например, IL-2Rβγ, может, или, предпочтительно, не может связываться со второй мишенью, например, IL-2Rαβγ. Соответственно, «предпочтительное связывание» не обязательно требует (хотя может включать) исключительное связывание. Таким образом, согласно некоторым аспектам «предпочтительное связывание» может представлять собой «исключительное

связывание». В качестве иллюстрации таких концепций, если 50% молекул агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 специфически связываются с IL-2R $\beta\gamma$  и 50% специфически связываются с IL-2R $\alpha\beta\gamma$ , такое связывание будет считаться «неизбирательным» или «непредпочтительным». Если менее 50% молекул агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 связываются с IL-2R $\alpha\beta\gamma$  и более 50% связываются с IL-2R $\beta\gamma$ , будет считаться, что агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 «предпочтительно связывается» с IL-2R $\beta\gamma$ . Если агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 не связывается с IL-2R $\alpha\beta\gamma$ , а связывается только с IL-2R $\beta\gamma$ , будет считаться, что агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 «исключительно связывается» с IL-2R $\beta\gamma$ .

**[0123]** Термин «иммунотерапия» относится к лечению субъекта, страдающего от заболевания, подверженного риску развития или рецидива заболевания, с помощью способа, предусматривающего индуцирование, усиление, подавление или какое-либо другое модифицирование иммунного ответа.

**[0124]** «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу воздействия или процесса, осуществляемых по отношению к субъекту, или введению ему активного средства, с целью реверсии, ослабления, облегчения, ингибирования, замедления или предупреждения появления, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием.

**[0125]** «Белок 1 запрограммированной гибели клеток» (PD-1) относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на поверхности прежде активированных Т-клеток *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Термин «PD-1» в контексте настоящего документа включает PD-1 человека (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полную последовательность hPD-1 можно найти под номером доступа в GenBank U64863.

**[0126]** «Лиганд белка 1 запрограммированной гибели клеток» (PD-L1) является одним из двух лигандов PD-1, представляющих собой гликопротеины клеточной поверхности (другим является PD-L2), который осуществляет отрицательную регуляцию активации Т-клеток и секреции цитокинов после связывания с PD-1. Термин «PD-L1» в контексте настоящего документа включает PD-L1 человека (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полную последовательность hPD-L1 можно найти под номером доступа в GenBank Q9NZQ7.

**[0127]** «Субъект» включает любое животное, являющееся человеком, или не являющееся человеком. Термин «животное, не являющееся человеком», включает без ограничения позвоночных, таких как отличные от человека приматы, овца, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Термины «субъект» и «пациент» в настоящем документе применяют взаимозаменяемо.

**[0128]** «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная дозировка» лекарственного средства или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного средства, которое, при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством, обеспечивает защиту субъекта от проявления заболевания или стимулирует регрессию заболевания, о чем свидетельствует снижение тяжести симптомов заболевания, повышение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, или предупреждению ухудшения или утраты дееспособности вследствие поражения заболеванием. Способность терапевтического средства стимулировать регрессию заболевания можно оценивать с применением ряда способов, известных практикующему специалисту, например, у субъектов-людей в ходе клинических испытаний, в рамках систем с использованием модельных животных, с возможностью прогнозирования эффективности у людей, или с помощью анализа активности средства в *in vitro* анализах.

**[0129]** В контексте настоящего документа «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, антитела и/или агониста), которая ниже обычной или типичной дозы терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

**[0130]** В качестве примера, «противораковое средство» стимулирует регрессию рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства стимулирует регрессию рака до момента устранения рака. «Стимуляция регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противораковым средством, приводит к уменьшению темпа роста опухоли или размера, степени некроза опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, повышению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, предупреждению ухудшения или утраты дееспособности вследствие поражения заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства

стимулировать регрессию злокачественной опухоли у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других нежелательных физиологических эффектов на уровне клетки, органа и/или организма (нежелательные эффекты), обусловленных введением лекарственного средства.

**[0131]** В качестве примера лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоракового средства обеспечивает ингибирование роста клеток или роста опухоли по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% по сравнению с субъектами, не подлежащими лечению.

**[0132]** Согласно другим вариантам осуществления настоящего раскрытия регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 30 дней, по меньшей мере приблизительно 40 дней, по меньшей мере приблизительно 50 дней или по меньшей мере приблизительно 60 дней. Несмотря на эти конечные измерения терапевтической эффективности оценка иммунотерапевтических препаратов также должна учитывать «паттерны иммунных ответов».

**[0133]** «Паттерн иммунных ответов» относится к паттерну клинических ответов, зачастую наблюдаемых у пациентов с раком, которых лечили иммунотерапевтическими средствами, обеспечивающими противоопухолевые эффекты посредством индукции специфических в отношении рака иммунных ответов или посредством модификации нативных иммунных процессов. Этот паттерн ответов характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за первичным увеличением опухолевой массы или появлением новых очагов, которые в рамках оценки традиционных химиотерапевтических средств классифицировались бы как прогрессирование заболевания, и они будут ассоциироваться с безуспешностью лекарственного средства. Соответственно, для достоверной оценки иммунотерапевтических средств может потребоваться длительный мониторинг эффектов таких средств в отношении целевого заболевания.

**[0134]** Терапевтически эффективное количество лекарственного средства включает «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с

противораковым средством субъекту, подверженному риску развития рака (например, субъекту, у которого наблюдается предопухоловое состояние) или перенесения рецидива рака, обеспечивает ингибирование развития или рецидива рака. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактически эффективное количество обеспечивает предупреждение развития или рецидива рака полностью. «Ингибирование» развития или рецидива рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо предупреждение развития или рецидива рака полностью.

**[0135]** Использование термина «постоянная доза» по отношению к способам и дозировкам по настоящему раскрытию означает дозу, которую вводят пациенту независимо от веса или площади поверхности тела (BSA) пациента. Постоянная доза, следовательно, не приводится в виде дозы в мг/кг (т. е. дозировки, рассчитанной на вес), а скорее в виде абсолютного количества средства (например, агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и/или антитела к PD-1). Например, индивидуум весом 60 кг и индивидуум весом 100 кг будут получать одинаковую дозу антитела (например, 360 мг антитела к PD-1).

**[0136]** Термин «доза, рассчитанная на вес», как изложено в настоящем документе, означает, что вводимую пациенту дозу рассчитывают на основе веса пациента. Например, если пациент с весом тела 60 кг нуждается в 3 мг/кг антитела к PD-1, можно рассчитать и применять соответствующее количество антитела к PD-1 (т. е. 180 мг) для введения.

**[0137]** Использование термина «фиксированная доза» по отношению к способу по настоящему раскрытию означает, что два или более разных противораковых средств в составе единой композиции (например, антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122) присутствуют в композиции при конкретных (фиксированных) соотношениях друг к другу. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза рассчитана исходя из веса (например, мг) противораковых средств. Согласно определенным вариантам осуществления фиксированная доза рассчитана исходя из концентрации (например, мг/мл) противораковых средств.

**[0138]** Следует понимать, что использование альтернативы (например, «или») означает либо одну, обе, либо любую комбинацию альтернатив. В контексте настоящего документа формы единственного числа следует понимать как относящиеся к «одному или нескольким» из любых указанных или перечисленных компонентов.

**[0139]** Термины «приблизительно» или «состоящий главным образом из» относятся к значению или композиции, которые находятся в приемлемом диапазоне погрешностей для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в

данной области, которые частично будут зависеть от того, каким образом измеряется или определяется значение или композиция, т. е. ограничений системы измерений. Например, «приблизительно» или «состоящий главным образом из» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области. В качестве альтернативы, «приблизительно» или «состоящий главным образом из» может означать диапазон вплоть до 20%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, термины могут предусматривать разницу значения вплоть до порядка или вплоть до 5 раз. В случае, когда конкретные значения или композиции предусмотрены в заявке и формуле изобретения, если не указано иное, значение «приблизительно» или «состоящий главным образом из» следует рассматривать как находящееся в пределах приемлемого диапазона погрешностей для такого конкретного значения или композиции.

**[0140]** Выражения «один раз приблизительно каждую неделю», «один раз приблизительно каждые две недели» или любые другие подобные выражения касательно интервалов времени между введениями дозы в контексте настоящего документа означают приближенные значения. «Один раз приблизительно каждую неделю» может включать каждые семь дней  $\pm$  один день, т. е. интервал времени от «каждые шесть дней» до «каждые восемь дней». «Один раз приблизительно каждые две недели» может включать каждые четырнадцать дней  $\pm$  три дня, т. е. интервал времени от «каждые одиннадцать дней» до «каждые семнадцать дней». Подобные приближения распространяются, например, на интервалы времени один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель и один раз приблизительно каждые двенадцать недель. Согласно некоторым вариантам осуществления интервал времени между введениями дозы один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любой день шестой или двенадцатой недели соответственно. Согласно другим вариантам осуществления интервал времени между введениями дозы один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в конкретный день первой недели (например, понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недели (т. е. понедельник) соответственно.

**[0141]** Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, диапазон процентных значений, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона

и, в соответствующих случаях, его дробные части (как, например, десятая и сотая часть целого числа), если не указано иное.

**[0142]** Различные описанные в настоящем раскрытии аспекты описываются более подробно в следующих подразделах.

Способы по настоящему раскрытию

**[0143]** Настоящее раскрытие относится к способу лечения опухоли или субъекта, страдающего от опухоли, предусматривающему введение субъекту антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1») или антитела или его антигенсвязывающей части, которые специфически связываются с лигандом рецептора 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1) и ингибируют активность PD-L1 («антитело к PD-L1»), и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок IL-2, конъюгированный с полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления полимер предусматривает водорастворимый полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления полимер представляет собой водорастворимый полимер.

**[0144]** Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль происходит из меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака уротелия (UC), рака молочной железы или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC). Согласно определенным вариантам осуществления введение обеспечивает лечение опухоли.

**[0145]** Согласно другим вариантам осуществления описанную в настоящем изобретении комбинированную терапию можно применять для лечения пациента, страдающего от любого состояния, которое может подлежать лечению или предупреждению с помощью такого способа. Иллюстративные состояния представляют собой формы рака, такие как фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, аденокарцинома, рак потовой железы, рак сальной железы, папиллярный рак, формы папиллярной аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярный рак, бронхогенный рак, почечно-клеточный рак, гепатома, рак

желчевыводящих путей, хориокарцинома, семинома, эмбриональный рак, опухоль Вильмса, рак шейки матки, тестикулярный рак, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, эпителиальная опухоль, глиома, астроцитомы, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластома, акустическая невринома, олигодендроглиома, менингиома, меланома, нейробластома, ретинобластома и формы лейкоза.

**[0146]** Антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 в комбинации с агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 способны управлять новыми клонами Т-клеток в микроокружении опухоли, стимулируя примирование новых клеток, стимулируя миграцию Т-клеток, или обуславливая любую комбинацию вышеперечисленного.

**[0147]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки. Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предпочтительно взаимодействует с IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки в присутствии IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки сильнее, чем агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с IL-2R $\alpha\beta\gamma$  на поверхности клетки. Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется более высокой аффинностью в отношении IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки, по сравнению с таковой в отношении IL-2R $\alpha\beta\gamma$  на поверхности клетки. Согласно некоторым вариантам осуществления аффинность агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 по меньшей мере в приблизительно 1,5 раза, по меньшей мере в приблизительно 2 раза, по меньшей мере в приблизительно 2,5 раза, по меньшей мере в приблизительно 3 раза, по меньшей мере в приблизительно 3,5 раза, по меньшей мере в приблизительно 4 раза, по меньшей мере в приблизительно 4,5 раза, по меньшей мере в приблизительно 5 раз, по меньшей мере в приблизительно 6 раз, по меньшей мере в приблизительно 7 раз, по меньшей мере в приблизительно 8 раз, по меньшей мере в приблизительно 9 раз или по меньшей мере в приблизительно 10 раз выше в отношении IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки, чем в отношении IL-2R $\alpha\beta\gamma$  на поверхности клетки. Согласно некоторым вариантам осуществления CD-122 взаимодействует исключительно с IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки. Согласно определенным вариантам осуществления CD-122 не взаимодействует с IL-2R $\alpha\beta\gamma$  на поверхности клетки.

**[0148]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки,

причем клетка представляет собой иммунную клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка выбрана из группы, состоящей из естественной клетки-киллера (NK), CD4<sup>+</sup> клетки, CD8<sup>+</sup> клетки и любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 стимулирует клональное размножение NK-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 стимулирует клональное размножение CD4<sup>+</sup> хелперных Т-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 стимулирует клональное размножение CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления связывание агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 с IL-2Rβγ на поверхности клетки обеспечивает подавление клонального размножения CD4<sup>+</sup> клеток Treg. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 не стимулирует клональное размножение CD4<sup>+</sup> клеток Treg. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 стимулирует противоопухолевый иммунный ответ за счет повышения числа NK-клеток, CD4<sup>+</sup> хелперных Т-клеток и/или CD8<sup>+</sup> клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 стимулирует противоопухолевый иммунный ответ за счет подавления иммуносупрессорного ответа путем подавления размножения CD4<sup>+</sup> клеток Treg.

**[0149]** Согласно определенным вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение пролиферации инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) в опухоли по сравнению с пролиферацией TIL в опухоли до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение пролиферации TIL в опухоли по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 100%, по меньшей мере на приблизительно 150%, по меньшей мере на приблизительно 200%, по меньшей мере на приблизительно 250%, по меньшей мере на приблизительно 300%, по меньшей мере на приблизительно 400%, по меньшей мере на приблизительно 500%, по меньшей мере на приблизительно 600%, по меньшей мере на приблизительно 700%, по меньшей мере на приблизительно 800%, по меньшей мере на приблизительно 900% или по меньшей мере на приблизительно 1000% по сравнению с

пролиферацией ТЛ в опухоли до введения. Согласно определенным вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение числа инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ТЛ) в опухоли по сравнению с числом ТЛ в опухоли до введения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение числа ТЛ в опухоли по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 100%, по меньшей мере на приблизительно 150%, по меньшей мере на приблизительно 200%, по меньшей мере на приблизительно 250%, по меньшей мере на приблизительно 300%, по меньшей мере на приблизительно 400%, по меньшей мере на приблизительно 500%, по меньшей мере на приблизительно 600%, по меньшей мере на приблизительно 700%, по меньшей мере на приблизительно 800%, по меньшей мере на приблизительно 900% или по меньшей мере на приблизительно 1000% по сравнению с числом ТЛ в опухоли до введения.

**[0150]** Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение уровня экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток у субъекта по сравнению с уровнем экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток до введения. Согласно определенным вариантам осуществления введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение уровня экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток у субъекта по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 100%, по меньшей мере на приблизительно 150%, по меньшей мере на приблизительно 200%, по меньшей мере на приблизительно 250%, по меньшей мере на приблизительно 300%, по меньшей мере на приблизительно 400%, по меньшей мере на приблизительно 500%, по меньшей мере на приблизительно 600%, по меньшей мере на приблизительно 700%, по меньшей мере на приблизительно 800%, по меньшей мере на приблизительно 900% или по меньшей мере на приблизительно 1000% по сравнению с уровнем экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток до введения.

**[0151]** Согласно определенным вариантам осуществления субъект получал один, два, три, четыре, пять или более предшествующих видов лечения рака. Согласно другим вариантам осуществления субъект не получал предшествующего лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование при других видах лечения рака. Согласно определенным вариантам осуществления предшествующее лечение рака предусматривало иммунотерапию. Согласно другим вариантам осуществления предшествующее лечение рака предусматривало химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления наблюдалось повторное появление опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль является метастатической. Согласно другим вариантам осуществления опухоль не является метастатической.

**[0152]** Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил предшествующую терапию опухоли, и при этом опухоль является повторно проявившейся или рефрактерной. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил предшествующую иммуноонкологическую (I-O) терапию опухоли, и при этом опухоль является повторно проявившейся или рефрактерной. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил более чем одну предшествующую терапию опухоли, и при этом у субъекта повторно проявилось заболевание или наблюдается невосприимчивость лечения. Согласно другим вариантам осуществления субъект получил либо монотерапию антителом к PD-1 или антителом к PD-L1, либо монотерапию агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0153]** Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая линия терапии предусматривает химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия предусматривает терапию препаратами на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия препаратами на основе платины предусматривает противоопухолевое средство на основе платины, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, надаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина, сатраплатина и любой их комбинации. Согласно определенным вариантам осуществления терапия препаратами на основе платины предусматривает цисплатин. Согласно одному конкретному варианту осуществления терапия препаратами на основе платины предусматривает карбоплатин.

**[0154]** Согласно определенным вариантам осуществления терапия по настоящему раскрытию (например, введение антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122) обеспечивает эффективное увеличение продолжительности выживания субъекта. Например, продолжительность выживания субъекта увеличивается

по меньшей мере на приблизительно 1 месяц, по меньшей мере на приблизительно 2 месяца, по меньшей мере на приблизительно 3 месяца, по меньшей мере на приблизительно 4 месяца, по меньшей мере на приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 11 месяцев или по меньшей мере на приблизительно 1 год или более по сравнению с таковой у другого субъекта, подлежащего лечению с использованием либо другой терапии, либо только одного из двух компонентов комбинированной терапии отдельно (например, антитела к PD-1 отдельно) или альтернативной комбинированной терапии. Согласно еще одним вариантам осуществления комбинированная терапия с использованием антитела к PD-1 (например, ниволумаба или пембролизумаба) и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает увеличение продолжительности выживания субъекта на уровне, превышающем (превышающем на приблизительно один месяц, превышающем на приблизительно два месяца, превышающем на приблизительно три месяца, превышающем на приблизительно четыре месяца, превышающем на приблизительно пять месяцев, превышающем на приблизительно шесть месяцев, превышающем на приблизительно семь месяцев, превышающем на приблизительно восемь месяцев, превышающем на приблизительно девять месяцев, превышающем на приблизительно десять месяцев, превышающем на приблизительно одиннадцать месяцев или превышающем на приблизительно один год) продолжительность выживания субъекта при применении комбинированной терапии с использованием антитела к PD-L1 (например, MPDL3280A или атезолизумаба) и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.

**[0155]** Согласно определенным вариантам осуществления терапия по настоящему раскрытию обеспечивает эффективное увеличение продолжительности выживания субъекта без прогрессирования. Например, продолжительность выживания субъекта без прогрессирования увеличивается по меньшей мере на приблизительно 1 месяц, по меньшей мере на приблизительно 2 месяца, по меньшей мере на приблизительно 3 месяца, по меньшей мере на приблизительно 4 месяца, по меньшей мере на приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере на приблизительно 11 месяцев или по меньшей мере на приблизительно 1 год по сравнению с таковой у другого субъекта, подлежащего лечению с использованием либо другой терапии, либо только одного из двух компонентов комбинированной терапии

отдельно (например, антитела к PD-1 отдельно или агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 отдельно) или альтернативной комбинированной терапии.

**[0156]** Согласно определенным вариантам осуществления терапия по настоящему раскрытию обеспечивает эффективное увеличение доли пациентов с объективным ответом в группе субъектов. Например, доля пациентов с объективным ответом в группе субъектов увеличивается по меньшей мере на приблизительно 2%, по меньшей мере на приблизительно 3%, по меньшей мере на приблизительно 4%, по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 55%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 75%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 85%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95%, по меньшей мере на приблизительно 99% или по меньшей мере на приблизительно 100% по сравнению с другой группой субъектов, подлежащих лечению с использованием либо другой терапии, либо только одного из двух компонентов комбинированной терапии отдельно (например, антитела к PD-1 отдельно или агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 отдельно) или альтернативной комбинированной терапии.

*Антитела к PD-1, пригодные для настоящего раскрытия*

**[0157]** Известные в данной области антитела к PD-1 можно применять в описанных в настоящем изобретении способах, и причем антитела, представленные в настоящем документе, являются неограничивающими примерами. Различные моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, были раскрыты в заявке на выдачу патента США № 8008449. Было продемонстрировано, что раскрытые в заявке на выдачу патента США № 8008449 антитела человека к PD-1 проявляют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-1 человека с  $K_D$   $1 \times 10^{-7}$  М или меньше, как определено с помощью метода поверхностного плазмонного резонанса с применением биосенсорной системы Biacore; (b) практически не связываются с CD28, CTLA-4 или ICOS человека; (c) повышают пролиферацию Т-клеток в анализе на основе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR); (d) повышают продукцию интерферона- $\gamma$  в MLR-анализе; (e) повышают степень секреции IL-2 в MLR-анализе; (f) связываются с PD-1 человека и PD-1 яванского макака; (g) ингибируют

связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулируют антигенспецифические вторичные иммунные ответы; (i) стимулируют гуморальные иммунные ответы; и (j) ингибируют рост опухолевых клеток *in vivo*. Используемые в настоящем раскрытии антитела к PD-1 включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и проявляют по меньшей мере одну, согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере пять из упомянутых выше характеристик.

**[0158]** Другие моноклональные антитела к PD-1 были описаны, например, в заявках на выдачу патента США №№ 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, публикации заявки на патент США № 2016/0272708 и публикациях согласно РСТ №№ WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540, каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0159]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из ниволумаба (также известного как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаба (Merck; также известного как KEYTRUDA®, ламбролизумаб и МК-3475; см. WO2008/156712), спартализумаба (Novartis, также известного как PDR001; см. WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca, также известного как AMP-514; см. WO 2012/145493), цемиплимаб (Regeneron, также известного как REGN-2810; см. WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), тислелизумаба (Beigene, также известного как BGB-A317; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), INC5HR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine, также известного как SHR-1210; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical, также известного как ANB011; см. WO2014/179664), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals, также известного как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 (Macrogenics; см. WO 2017/19846), IBI308 (Innovent; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540) и BCD-100 (Biocad).

**[0160]** Согласно одному варианту осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой ингибитор контрольной точки

иммунного ответа PD-1 в виде полностью человеческого IgG4-антитела (S228P), которое избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление противоопухолевых функций Т-клеток (заявка на выдачу патента США № 8008449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

**[0161]** Согласно другому варианту осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-антитело (S228P), направленное против рецептора клеточной поверхности PD-1 человека (рецептор 1 запрограммированной гибели или рецептор 1 запрограммированной гибели клеток). Пембролизумаб описан, например, в заявках на выдачу патента США №№ 8354509 и 8900587.

**[0162]** Используемые в раскрытых способах антитела к PD-1 также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека с любым раскрытым в настоящем документе антителом к PD-1, например, ниволумабом (см., например, заявку на выдачу патента США № 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 связывает тот же эпитоп, что и любое из описанных в настоящем документе антител к PD-1, например, ниволумаб. Способность антител к перекрестному конкурированию за связывание с антигеном указывает на то, что такие моноклональные антитела связываются с той же соответствующей эпитопу областью антигена и способствуют пространственному затруднению связывания других перекрестно конкурирующих антител с такой конкретной соответствующей эпитопу областью. Ожидается, что такие перекрестно конкурирующие антитела обладают функциональными свойствами, очень похожими с таковыми эталонного антитела, например, ниволумаба, благодаря их связыванию с той же соответствующей эпитопу областью PD-1. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основе их способности к перекрестному конкурированию с ниволумабом в стандартных анализах связывания PD-1, таких как анализ Вiascore, ELISA-анализы или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

**[0163]** Согласно определенным вариантам осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют с ниволумабом за связывание с PD-1 человека, или связываются с той же соответствующей эпитопу областью PD-1 человека, что и ниволумаб, являются моноклональными антителами. Для введения субъектам-людям такие перекрестно конкурирующие антитела являются химерными антителами, сконструированными антителами или гуманизированными антителами или антителами человека. Такие

химерные, сконструированные, гуманизированные или моноклональные антитела человека можно получать и выделять с помощью хорошо известных в данной области способов.

**[0164]** Используемые в способах по настоящему раскрытию антитела к PD-1 также включают антигенсвязывающие части описанных выше антител. Было подробно продемонстрировано, что функция антитела, заключающаяся в связывании антигена, может осуществляться фрагментами полноразмерного антитела.

**[0165]** Антитела к PD-1, подходящие для применения в раскрытых способах или композициях, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибируют иммуносупрессорный эффект сигнального пути с участием PD-1. В любых из раскрытых в настоящем документе композиций или способов «антитело» к PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связываются с рецептором PD-1 и проявляют функциональные свойства, подобные таковым полных антител, в отношении ингибирования связывания лиганда и активации иммунной системы. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

**[0166]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе, находящейся в диапазоне от 0,1 мг/кг до 20,0 мг/кг веса тела, один раз каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, например, от 0,1 мг/кг до 10,0 мг/кг веса тела один раз каждые 2, 3 или 4 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг или 10 мг/кг веса тела один раз каждые 2 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг или 10 мг/кг веса тела один раз каждые 2 недели. Согласно одному варианту осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе приблизительно 5 мг/кг веса тела приблизительно один раз каждые 3 недели. Согласно другому варианту осуществления антитело к PD-1, например, ниволумаб, вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг веса тела приблизительно один раз каждые 2 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1, например, пембролизумаб, вводят в дозе приблизительно 2 мг/кг веса тела приблизительно один раз каждые 3 недели.

**[0167]** Антитело к PD-1, пригодное для настоящего раскрытия, можно вводить в виде постоянной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1

вводят в постоянной дозе от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 480 мг или от приблизительно 240 мг до приблизительно 480 мг. Согласно одному варианту осуществления антитело к PD-1 вводят в виде постоянной дозы по меньшей мере приблизительно 200 мг, по меньшей мере приблизительно 220 мг, по меньшей мере приблизительно 240 мг, по меньшей мере приблизительно 260 мг, по меньшей мере приблизительно 280 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере приблизительно 320 мг, по меньшей мере приблизительно 340 мг, по меньшей мере приблизительно 360 мг, по меньшей мере приблизительно 380 мг, по меньшей мере приблизительно 400 мг, по меньшей мере приблизительно 420 мг, по меньшей мере приблизительно 440 мг, по меньшей мере приблизительно 460 мг, по меньшей мере приблизительно 480 мг, по меньшей мере приблизительно 500 мг, по меньшей мере приблизительно 520 мг, по меньшей мере приблизительно 540 мг, по меньшей мере приблизительно 550 мг, по меньшей мере приблизительно 560 мг, по меньшей мере приблизительно 580 мг, по меньшей мере приблизительно 600 мг, по меньшей мере приблизительно 620 мг, по меньшей мере приблизительно 640 мг, по меньшей мере приблизительно 660 мг, по меньшей мере приблизительно 680 мг, по меньшей мере приблизительно 700 мг или по меньшей мере приблизительно 720 мг с интервалом между введениями дозы приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в виде постоянной дозы от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг с интервалом между введениями дозы приблизительно 1, 2, 3 или 4 недели.

**[0168]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в виде постоянной дозы приблизительно 200 мг приблизительно один раз каждые 3 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в виде постоянной дозы приблизительно 200 мг приблизительно один раз каждые 2 недели. Согласно другим

вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в виде постоянной дозы приблизительно 240 мг приблизительно один раз каждые 2 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в виде постоянной дозы приблизительно 360 мг приблизительно один раз каждые 3 недели. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в виде постоянной дозы приблизительно 480 мг приблизительно один раз каждые 4 недели.

Антитела к PD-L1, пригодные для настоящего раскрытия

**[0169]** Поскольку антитела к PD-1 и к PD-L1 нацелены на один и тот же сигнальный путь, и в клинических испытаниях было показано, что они характеризуются подобными уровнями эффективности при различных формах рака, включая почечно-клеточную карциному (см. Brahmer *et al.* (2012) *N Engl J Med* 366:2455-65; Topalian *et al.* (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; WO 2013/173223), в любом из раскрытых в настоящем документе способов антитело к PD-1 можно заменять на антитело к PD-L1. Известные в данной области антитела к PD-L1 можно применять в способах по настоящему раскрытию. Примеры антител к PD-L1, пригодных в способах по настоящему раскрытию, включают антитела, раскрытые в заявке на выдачу патента США № 9580507. Было продемонстрировано, что раскрытые в заявке на выдачу патента США № 9580507 моноклональные антитела человека к PD-L1 проявляют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-L1 человека с  $K_D$   $1 \times 10^{-7}$  М или меньше, как определено с помощью метода поверхностного плазмонного резонанса с применением биосенсорной системы Biacore; (b) повышают пролиферацию Т-клеток в анализе на основе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR); (c) повышают продукцию интерферона- $\gamma$  в MLR-анализе; (d) повышают степень секреции IL-2 в MLR-анализе; (e) стимулируют гуморальные иммунные ответы; и (f) обращают эффект регуляторных Т-клеток в отношении эффекторных Т-клеток и/или дендритных клеток. Используемые в настоящем раскрытии антитела к PD-L1 включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и проявляют по меньшей мере одну, согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере пять из упомянутых выше характеристик.

**[0170]** Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из BMS-936559 (также известного как 12A4, MDX-1105; см., например, заявку на выдачу патента США № 7943743 и WO 2013/173223), атезолизумаба (Roche; также известного как TECENTRIQ®; MPDL3280A, RG7446; см. US 8217149; см., также, Herbst *et al.* (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000), дурвалумаба (AstraZeneca; также известного как IMFINZI™, MEDI-4736; см. WO 2011/066389), авелумаба (Pfizer; также известного как BAVENCIO®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento;

см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., *Cell Discov.* 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916) и CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)).

**[0171]** Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб (TECENTRIQ®). Атезолизумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к PD-L1.

**[0172]** Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (IMFINZIT™). Дурвалумаб представляет собой моноклональное IgG1-антитело к PD-L1 с легкими каппа-цепями.

**[0173]** Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб (BAVENCIO®). Авелумаб представляет собой моноклональное IgG1-антитело к PD-L1 с легкими лямбда-цепями.

**[0174]** Согласно другим вариантам осуществления моноклональное антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1 и любой их комбинации.

**[0175]** Используемые в раскрытых способах антитела к PD-L1 также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-L1 человека с любым раскрытым в настоящем документе антителом к PD-L1, например, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 связывает тот же эпитоп, что и любое из описанных в настоящем документе антител к PD-L1, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. Способность антител к перекрестному конкурированию за связывание с антигеном указывает на то, что такие антитела связываются с той же соответствующей эпитопу областью антигена и способствуют пространственному затруднению связывания других перекрестно конкурирующих антител с такой конкретной соответствующей эпитопу областью. Ожидается, что такие перекрестно конкурирующие антитела обладают функциональными свойствами, очень похожими с таковыми эталонного антитела, например, атезолизумаба и/или авелумаба, благодаря их связыванию с той же соответствующей эпитопу областью PD-L1. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основе их способности к перекрестному конкурированию с атезолизумабом и/или авелумабом в стандартных анализах связывания PD-L1, таких как анализ Biacore, ELISA-анализы или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

**[0176]** Согласно определенным вариантам осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за

связывание с PD-L1 человека, или связываются с той же соответствующей эпитопу областью PD-L1 человека, что и атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, являются моноклональными антителами. Для введения субъектам-людям такие перекрестно конкурирующие антитела являются химерными антителами, сконструированными антителами или гуманизированными антителами или антителами человека. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или моноклональные антитела человека можно получать и выделять с помощью хорошо известных в данной области способов.

**[0177]** Используемые в способах по настоящему раскрытию антитела к PD-L1 также включают антигенсвязывающие части описанных выше антител. Было подробно продемонстрировано, что функция антитела, заключающаяся в связывании антигена, может осуществляться фрагментами полноразмерного антитела.

**[0178]** Антитела к PD-L1, подходящие для применения в раскрытых способах или композициях, представляют собой антитела, которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1 и ингибируют иммуносупрессорный эффект сигнального пути с участием PD-1. В любых из раскрытых в настоящем документе композиций или способов «антитело» к PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связываются с PD-L1 и проявляют функциональные свойства, подобные таковым полных антител, в отношении ингибирования связывания рецептора и активации иммунной системы. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

**[0179]** Пригодное для настоящего раскрытия антитело к PD-L1 может представлять собой любое антитело к PD-L1, которое специфически связывается с PD-L1, например, антитела, которые перекрестно конкурируют с дурвалумабом, авелумабом или атезолизумабом за связывание с PD-1 человека, например, антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. Согласно конкретному варианту осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

**[0180]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 20,0 мг/кг веса тела, в дозе приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно

8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 11 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 13 мг/кг, приблизительно 14 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 18 мг/кг, приблизительно 19 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг приблизительно один раз каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель.

**[0181]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в дозе приблизительно 15 мг/кг веса тела приблизительно один раз каждые 3 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг веса тела приблизительно один раз каждые 2 недели.

**[0182]** Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-L1, пригодное для настоящего раскрытия, вводят в постоянной дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в виде постоянной дозы от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 700 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 800 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 700 мг до приблизительно 900 мг или от приблизительно 1100 мг до приблизительно 1300 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в виде постоянной дозы по меньшей мере приблизительно 240 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере приблизительно 320 мг, по меньшей мере приблизительно 400 мг, по меньшей мере приблизительно 480 мг, по меньшей мере приблизительно 500 мг, по меньшей мере приблизительно 560 мг, по меньшей мере приблизительно 600 мг, по меньшей мере приблизительно 640 мг, по меньшей мере приблизительно 700 мг, по меньшей мере 720 мг, по меньшей мере приблизительно 800 мг, по меньшей мере приблизительно 880 мг, по меньшей мере приблизительно 900 мг, по меньшей мере 960 мг, по меньшей мере приблизительно 1000 мг, по меньшей мере приблизительно 1040 мг, по меньшей мере приблизительно 1100 мг, по меньшей мере приблизительно 1120 мг, по меньшей мере приблизительно 1200 мг, по меньшей мере приблизительно 1280 мг, по меньшей мере приблизительно 1300 мг, по меньшей мере приблизительно 1360 мг или по меньшей мере приблизительно 1400 мг с интервалом между введениями дозы приблизительно 1, 2, 3 или

4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в постоянной дозе приблизительно 1000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в постоянной дозе приблизительно 1100 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в постоянной дозе приблизительно 1200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в постоянной дозе приблизительно 1300 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в постоянной дозе приблизительно 1400 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в постоянной дозе приблизительно 1500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в виде постоянной дозы приблизительно 1200 мг приблизительно один раз каждые 3 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-L1 вводят в виде постоянной дозы приблизительно 800 мг приблизительно один раз каждые 2 недели.

*Агонисты со смещенной активностью в отношении CD-122*

**[0183]** В контексте настоящего документа агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 представляет собой молекулу, которая способна к стимулированию IL-2R $\beta$ , и, в частности, комплекса IL-2R $\beta$  $\gamma$ . Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок IL-2 или его фрагмент, конъюгированные с полимером, например, водорастворимым полимером, например, полимером, представляющим собой полиэтиленгликоль (PEG). Согласно некоторым вариантам осуществления полимер предусматривает PEG. Согласно другим вариантам осуществления PEG-полимер представляет собой разветвленный полимер.

**[0184]** Согласно другим вариантам осуществления полимер представляет собой водорастворимый полимер, т. е. непептидный водорастворимый полимер. «Водорастворимый непептидный полимер» относится к полимеру, который является по меньшей мере на 35% (по весу) растворимым, более чем на 70% (по весу) или более чем на 95% (по весу) растворимым в воде при комнатной температуре. Как правило, неотфильтрованный водный раствор препарата «водорастворимого» полимера пропускает по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от количества света, пропускаемого тем же раствором после фильтрации. Согласно некоторым вариантам осуществления водорастворимый полимер является по меньшей мере на 95% (по весу) растворимым в воде или полностью растворимым в воде. Что касается выражения «непептидный», полимер является непептидным, если он содержит менее 35% (по весу) аминокислотных остатков.

**[0185]** Подразумевается, что «PEG» или «полиэтиленгликоль» в контексте настоящего документа охватывает любой водорастворимый поли(этиленоксид). Если не

указано иное, «PEG-полимер» или полиэтиленгликоль является таковым, в котором практически все (предпочтительно все) мономерные звенья представляют собой этиленоксидные звенья, хотя полимер может содержать отличающиеся концевые фрагменты или функциональные группы, например, для конъюгации. PEG-полимеры для применения в настоящем изобретении будут предусматривать одну из двух нижеследующих структур: « $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ » или « $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ », в зависимости от того, был(-и) ли или не был(-и) замещен(-ы) концевой(-ые) атом(-ы) кислорода, например, в ходе превращения при синтезе. Как указано выше, в случае PEG-полимеров переменная (n) находится в диапазоне от приблизительно 3 до 4000, а концевые группы и архитектура всего PEG могут варьироваться. «Разветвленный» в отношении геометрии или общей структуры полимера относится к полимеру с двумя или более «плечами» полимера, отходящими от точки ветвления или от центрального фрагмента.

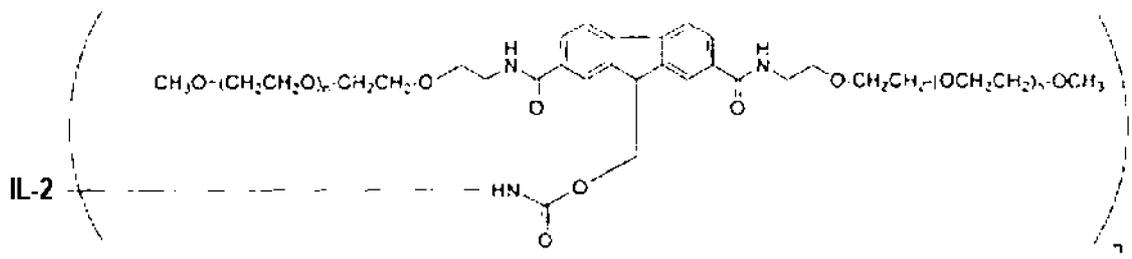
**[0186]** Как правило, средневесовая молекулярная масса водорастворимого полимера в составе конъюгата составляет от приблизительно 100 дальтон до приблизительно 150000 дальтон. Иллюстративные диапазоны, однако, включают показатели средневесовой молекулярной массы в диапазоне от более чем 5000 дальтон до приблизительно 100000 дальтон, в диапазоне от приблизительно 6000 дальтон до приблизительно 90000 дальтон, в диапазоне от приблизительно 10000 дальтон до приблизительно 85000 дальтон, в диапазоне от более чем 10000 дальтон до приблизительно 85000 дальтон, в диапазоне от приблизительно 20000 дальтон до приблизительно 85000 дальтон, в диапазоне от приблизительно 53000 дальтон до приблизительно 85000 дальтон, в диапазоне от приблизительно 25000 дальтон до приблизительно 120000 дальтон, в диапазоне от приблизительно 29000 дальтон до приблизительно 120000 дальтон, в диапазоне от приблизительно 35000 дальтон до приблизительно 120000 дальтон и в диапазоне от приблизительно 40000 дальтон до приблизительно 120000 дальтон.

**[0187]** Иллюстративные показатели средневесовой молекулярной массы для водорастворимого полимера включают приблизительно 100 дальтон, приблизительно 200 дальтон, приблизительно 300 дальтон, приблизительно 400 дальтон, приблизительно 500 дальтон, приблизительно 600 дальтон, приблизительно 700 дальтон, приблизительно 750 дальтон, приблизительно 800 дальтон, приблизительно 900 дальтон, приблизительно 1000 дальтон, приблизительно 1500 дальтон, приблизительно 2000 дальтон, приблизительно 2200 дальтон, приблизительно 2500 дальтон, приблизительно 3000 дальтон, приблизительно 4000 дальтон, приблизительно 4400 дальтон, приблизительно 4500 дальтон, приблизительно 5000 дальтон, приблизительно

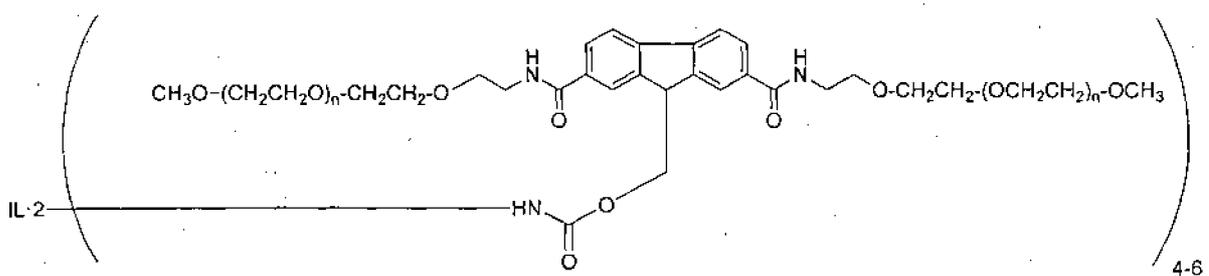
5500 дальтон, приблизительно 6000 дальтон, приблизительно 7000 дальтон, приблизительно 7500 дальтон, приблизительно 8000 дальтон, приблизительно 9000 дальтон, приблизительно 10000 дальтон, приблизительно 11000 дальтон, приблизительно 12000 дальтон, приблизительно 13000 дальтон, приблизительно 14000 дальтон, приблизительно 15000 дальтон, приблизительно 20000 дальтон, приблизительно 22500 дальтон, приблизительно 25000 дальтон, приблизительно 30000 дальтон, приблизительно 35000 дальтон, приблизительно 40000 дальтон, приблизительно 45000 дальтон, приблизительно 50000 дальтон, приблизительно 55000 дальтон, приблизительно 60000 дальтон, приблизительно 65000 дальтон, приблизительно 70000 дальтон и приблизительно 75000 дальтон. Также можно применять разветвленные версии водорастворимого полимера (например, разветвленный водорастворимый полимер весом 20000 дальтон, состоящий из двух полимерных цепей весом 10000 дальтон) с общей молекулярной массой, соответствующей любым из вышеперечисленных значений. Согласно некоторым вариантам осуществления средневесовая молекулярная масса каждой разветвленной молекулы PEG составляет приблизительно 20000 дальтон.

**[0188]** Молекулярная масса в контексте водорастворимого полимера, такого как PEG, может быть выражена в виде либо среднечисловой молекулярной массы, либо средневесовой молекулярной массы. Если не указано иное, все упоминания молекулярной массы в настоящем документе относятся к средневесовой молекулярной массе. Определения молекулярной массы, как среднечисловой, так и средневесовой, могут быть выполнены с применением гель-проникающей хроматографии или других методик жидкостной хроматографии. Также можно применять другие способы измерения значений молекулярной массы, такие как применение анализа концевых групп или измерение коллигативных свойств (например, понижение температуры замерзания, повышение температуры кипения или осмотическое давление) с целью определения среднечисловой молекулярной массы или применение методик светорассеяния, ультрацентрифугирования или вискозиметрии с целью определения средневесовой молекулярной массы. Описанные в настоящем документе полимеры, как правило, являются полидисперсными (т. е. среднечисловая молекулярная масса и средневесовая молекулярная масса полимеров не равнозначны), характеризуюсь низкими значениями полидисперсности, составляющими предпочтительно менее чем приблизительно 1,2, более предпочтительно менее чем приблизительно 1,15, еще более предпочтительно менее чем приблизительно 1,10, даже более предпочтительно менее чем приблизительно 1,05 и наиболее предпочтительно менее чем приблизительно 1,03.

[0189] Согласно некоторым вариантам осуществления полимерная часть содержится в нижеследующей формуле (II), включая карбаматную связь с аминогруппой интерлейкина-2 в качестве фрагмента («IL-2»), где часть «NH»~ карбаматной связи соответствует аминогруппе интерлейкина-2 в качестве фрагмента:



где (n) (за скобками) характеризуется средним значением приблизительно 6, также называемой (2,7-(бис-метокси-PEG-карбоксамид)(9H-флуорен-9-ил)метил-N-карбамат)<sub>бср.</sub>-интерлейкином-2. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает конъюгаты в соответствии со следующей формулой (I):

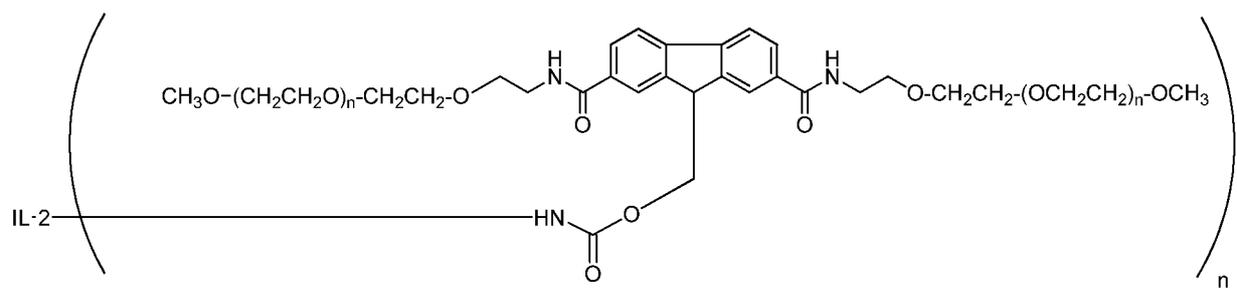


Формула (I),

включая их фармацевтически приемлемые соли, и каждый «n» представляет собой независимо целое число от приблизительно 3 до приблизительно 1000. Репрезентативные диапазоны для каждого «n» включают, например, целое число от приблизительно 40 до приблизительно 550, или целое число от приблизительно 60 до приблизительно 500, или целое число от приблизительно 113 до приблизительно 400, или 200-300. Согласно определенным вариантам осуществления «n» в каждой из полиэтиленгликолевых цепей составляет приблизительно 227 (т. е. где каждая полиэтиленгликолевая цепь, отходящая от центрального флуоренильного ядра, характеризуется средневесовой молекулярной массой приблизительно 10000 дальтон, так что средневесовая молекулярная масса всего разветвленного PEG-фрагмента составляет приблизительно 20000 дальтон), т. е. упоминается в настоящем документе как поли(2,7-(бис-метокси-PEG<sub>10 кДа</sub>-карбоксамид)(9H-флуорен-9-ил)метил-N-карбамат)-интерлейкин-2 или как (2,7-(бис-метокси-PEG<sub>10 кДа</sub>-карбоксамид)(9H-флуорен-9-ил)метил-N-карбамат)<sub>4-6</sub>-интерлейкин-2.

Согласно некоторым вариантам осуществления средняя степень пегилирования для композиции составляет приблизительно 6 молекул PEG на интерлейкин-2 в качестве фрагмента. С целью определения средней степени пегилирования для композиции на основе полимерного конъюгата, например, описанного в формуле (I), как правило, белок количественно определяют с помощью такого способа, как метода с бисцинониновой кислотой (BCA) или с помощью УФ-анализа для определения молей белка в образце. PEG-фрагменты затем высвобождают, подвергая образец воздействию условий, при которых высвобождаются PEG-фрагменты, и высвобожденный PEG затем определяют количественно (например, с помощью BCA- или УФ-анализа) и определяют для него корреляцию с молями белка с целью определения средней степени пегилирования.

**[0190]** Согласно одному или нескольким вариантам осуществления композиция на основе агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 содержит не более чем 10% (по молярному количеству), предпочтительно не более чем 5% (по молярному количеству) соединений, охватываемых следующей формулой:



где IL-2 представляет собой интерлейкин-2 и (n) (за скобками) равняется целому числу, выбранному из группы, состоящей из 1, 2, 3, 7 и >7, и их фармацевтически приемлемых солей.

**[0191]** Согласно некоторым вариантам осуществления полимер конъюгирован с IL-2. Согласно некоторым вариантам осуществления IL2 представляет собой рекомбинантный IL-2. Согласно некоторым вариантам осуществления IL-2 представляет собой PROLEUKIN® (т. е. альдеслейкин).

**[0192]** Согласно некоторым вариантам осуществления активность агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 смещена в сторону IL-2Rβγ, по сравнению с IL-2Rαβγ. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 связывает IL-2Rβγ с большей аффинностью, чем IL-2Rαβγ. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 связывает IL-2Rβγ с аффинностью, по меньшей мере в приблизительно 2 раза, по меньшей мере в приблизительно 3 раза, по меньшей мере в приблизительно 4 раза, по меньшей мере в приблизительно 5 раз, по меньшей мере в

приблизительно 7 раз, по меньшей мере в приблизительно 10 раз, по меньшей мере в приблизительно 15 раз, по меньшей мере в приблизительно 20 раз, по меньшей мере в приблизительно 25 раз или по меньшей мере в приблизительно 50 раз превышающей аффинность агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 к IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 связывает IL-2R $\beta\gamma$  с аффинностью, по меньшей мере в приблизительно 5 раз превышающей таковую для IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 связывает IL-2R $\beta\gamma$  с аффинностью, по меньшей мере в приблизительно 10 раз превышающей таковую для IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 не связывает IL-2R $\alpha\beta\gamma$ . Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 связывает, но не активирует или стимулирует IL-2R $\alpha\beta\gamma$ .

**[0193]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 является длительно действующим. Неограничивающие примеры длительно действующих IL-2RP-избирательных агонистов описаны в WO 2012/065086 и WO 2015/125159. Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется периодом полувыведения *in vivo*, которое превышает период полувыведения *in vivo* IL-2. Согласно некоторым вариантам осуществления период полувыведения агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 *in vivo* по меньшей мере в приблизительно 2 раза, по меньшей мере в приблизительно 3 раза, по меньшей мере в приблизительно 4 раза, по меньшей мере в приблизительно 5 раз, по меньшей мере в приблизительно 6 раз, по меньшей мере в приблизительно 7 раз, по меньшей мере в приблизительно 8 раз, по меньшей мере в приблизительно 9 раз, по меньшей мере в приблизительно 10 раз, по меньшей мере в приблизительно 15 раз, по меньшей мере в приблизительно 20 раз, по меньшей мере в приблизительно 25 раз или по меньшей мере в приблизительно 50 раз превышает период полувыведения IL-2 *in vivo*. Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется периодом полувыведения *in vivo*, которое по меньшей мере в приблизительно 5 раз превышает период полувыведения *in vivo* IL-2. Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется периодом полувыведения *in vivo*, которое по меньшей мере в приблизительно 10 раз превышает период полувыведения *in vivo* IL-2.

*Введение дозы*

**[0194]** Согласно определенным вариантам осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают введение эффективного количества антитела к PD-1 и эффективного количества агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Эффективное количество антитела к PD-1 и/или агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 может представлять собой постоянную дозу, дозу, рассчитанную на вес, или как одно, так и другое. Схемы приема корректируют для обеспечения оптимального требуемого ответа, например, максимального терапевтического ответа и/или минимальных нежелательных эффектов.

**[0195]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в постоянной дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 200 мг до по меньшей мере приблизительно 600 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе по меньшей мере приблизительно 200 мг, по меньшей мере приблизительно 210 мг, по меньшей мере приблизительно 220 мг, по меньшей мере приблизительно 230 мг, по меньшей мере приблизительно 240 мг, по меньшей мере приблизительно 250 мг, по меньшей мере приблизительно 260 мг, по меньшей мере приблизительно 270 мг, по меньшей мере приблизительно 280 мг, по меньшей мере приблизительно 290 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере приблизительно 310 мг, по меньшей мере приблизительно 320 мг, по меньшей мере приблизительно 330 мг, по меньшей мере приблизительно 340 мг, по меньшей мере приблизительно 350 мг, по меньшей мере приблизительно 360 мг, по меньшей мере приблизительно 370 мг, по меньшей мере приблизительно 380 мг, по меньшей мере приблизительно 390 мг, по меньшей мере приблизительно 400 мг, по меньшей мере приблизительно 410 мг, по меньшей мере приблизительно 420 мг, по меньшей мере приблизительно 430 мг, по меньшей мере приблизительно 440 мг, по меньшей мере приблизительно 450 мг, по меньшей мере приблизительно 460 мг, по меньшей мере приблизительно 470 мг, по меньшей мере приблизительно 480 мг, по меньшей мере приблизительно 490 мг, по меньшей мере приблизительно 500 мг, по меньшей мере приблизительно 510 мг, по меньшей мере приблизительно 520 мг, по меньшей мере приблизительно 530 мг, по меньшей мере приблизительно 540 мг, по меньшей мере приблизительно 550 мг по меньшей мере приблизительно 560 мг, по меньшей мере приблизительно 570 мг, по меньшей мере приблизительно 580 мг, по меньшей мере приблизительно 590 мг или по меньшей мере приблизительно 600 мг. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-

1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 480 мг или приблизительно 560 мг. Согласно одному конкретному варианту осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в постоянной дозе приблизительно 360 мг. Согласно другому варианту осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг.

**[0196]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе, рассчитанной на вес. В случае введения антитела к PD-1 дозировка может находиться в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,01 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг, от по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 7,5 мг/кг до приблизительно 12,5 мг/кг или от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг веса тела субъекта. Например, дозировки могут составлять по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,3 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 2 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг или по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг веса тела. Согласно определенным вариантам осуществления дозировка антитела к PD-1 составляет 3 мг/кг веса тела.

**[0197]** Согласно одному варианту осуществления схема приема антитела к PD-1 предусматривает приблизительно 0,3-1 мг/кг веса тела, приблизительно 5 мг/кг веса тела, приблизительно 1-5 мг/кг веса тела или приблизительно 1-3 мг/кг веса тела путем внутривенного введения, причем антитело дают каждые приблизительно 14-21 дней в пределах до приблизительно 6-недельных или приблизительно 12-недельных циклов до тех пор, пока не будет наблюдаться полный ответ или подтвержденное прогрессирование заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение антителом или любое комбинированное лечение, раскрытое в настоящем документе, продолжают в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 1 года, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 лет, по меньшей мере приблизительно 5 лет или по меньшей мере приблизительно 10 лет.

**[0198]** Схему применения препарата обычно рассчитывают для достижения показателей экспозиции, которые обеспечивают в результате устойчивую занятость рецепторов (RO), исходя из типичных фармакокинетических свойств антитела.

Иллюстративная схема лечения включает введение один раз в неделю, один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели, один раз каждые 4 недели, один раз в месяц, один раз каждые 3-6 месяцев или больше. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1, такое как ниволумаб, вводят субъекту один раз каждые 2 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело вводят один раз каждые 3 недели. Дозировку и схему применения на протяжении курса лечения можно менять. Антитело к PD-1 можно вводить по меньшей мере в двух дозах, причем каждая из доз вводится в количестве от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, например, приблизительно 3 мг/кг, с интервалом между введениями двух доз каждые две недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят по меньшей мере в трех, четырех, пяти, шести или семи дозах (т. е. в виде множества доз), причем каждая из доз вводится в количестве от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, например, приблизительно 3 мг/кг, с интервалом между введениями двух смежных доз каждые две недели. Дозировку и схему применения на протяжении курса лечения можно менять. Например, схема применения препарата в случае монотерапии антителом PD-1 может предусматривать введение антитела: (i) каждые 2 недели в пределах 6-недельных циклов; (ii) каждые 4 недели для шести дозировок, затем каждые три месяца; (iii) каждые 3 недели; или (iv) 3-10 мг/кг один раз, затем 1 мг/кг каждые 2-3 недели. С учетом того, что IgG4-антитело обычно характеризуется периодом полувыведения 2-3 недели, схема приема антитела к PD-1 по настоящему раскрытию предусматривает 0,3-10 мг/кг веса тела, например, 1-5 мг/кг веса тела, например, 1-3 мг/кг веса тела путем внутривенного введения, причем антитело дают каждые 14-21 дней в пределах до 6-недельных или 12-недельных циклов до тех пор, пока не будет наблюдаться полный ответ или подтвержденное прогрессирование заболевания.

**[0199]** Согласно конкретным вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 10,0 мг/кг веса тела один раз приблизительно каждые 1, 2 или 3 недели. Согласно дополнительным вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг веса тела один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, пембролизумаб) вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 200 мг каждые 3 недели или 2 мг/кг (до 200 мг) каждые три недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, авелумаб) вводят в дозе 10 мг/кг каждые две недели.

**[0200]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят с агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 в фиксированной дозе.

**[0201]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели, один раз приблизительно каждые 4 недели, один раз приблизительно каждые 5 недель, один раз приблизительно каждые 6 недель или один раз приблизительно каждые 8 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

**[0202]** Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 480 мг или приблизительно 560 мг приблизительно один раз каждые 2 недели или каждые 3 недели. Согласно конкретным вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 360 мг приблизительно один раз каждые 3 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в постоянной дозе приблизительно 240 мг приблизительно один раз каждые 2 недели.

**[0203]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят до тех пор, пока не будет наблюдаться клиническая польза или пока не возникнет неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 вводят в течение по меньшей мере приблизительно 1 цикла, по меньшей мере приблизительно 2 циклов, по меньшей мере приблизительно 3 циклов, по меньшей мере приблизительно 4 циклов, по меньшей мере приблизительно 5 циклов, по меньшей мере приблизительно 7 циклов, по меньшей мере приблизительно 10 циклов, по меньшей мере приблизительно 15 циклов, по меньшей мере приблизительно 20 циклов или по меньшей мере приблизительно 25 циклов.

**[0204]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в виде дозы, рассчитанной на вес. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,0001 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,001 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,01 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в

дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,003 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,009 мг/кг веса тела. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг, приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,005 мг/кг, приблизительно 0,006 мг/кг, приблизительно 0,007 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,009 мг/кг или приблизительно 0,01 мг/кг веса тела. Согласно определенным вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг веса тела. Согласно другим вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела. Согласно другим вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,009 мг/кг веса тела.

**[0205]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели, один раз приблизительно каждые 4 недели, один раз приблизительно каждые 5 недель, один раз приблизительно каждые 6 недель или один раз приблизительно каждые 8 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

**[0206]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг веса тела приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,009 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели.

[0207] Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 360 мг каждые 3 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 240 мг каждые 2 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 240 мг каждые 2 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 240 мг каждые 2 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 360 мг каждые 3 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в дозе приблизительно 0,009 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели.

[0208] Согласно некоторым вариантам осуществления в способах согласно настоящему документу применяют субтерапевтическую дозу агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)). Согласно некоторым вариантам осуществления в способах согласно настоящему документу применяют субтерапевтическую дозу антитела к PD-1 (например, ниволумаба). Согласно определенным вариантам осуществления каждое из антитела к PD-1 (например, ниволумаб) и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 (например, формулы (I)) вводят в субтерапевтической дозе.

[0209] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 составляют для внутривенного введения. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят последовательно. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят с разницей в 30 минут друг от друга. Согласно одному варианту осуществления антитело к PD-1 вводят перед введением агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно другому варианту осуществления агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят перед введением антитела

к PD-1. Согласно другому варианту осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводят одновременно в виде отдельных композиций. Согласно дополнительному варианту осуществления антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 смешаны в виде единой композиции для одновременного введения.

### *Меланома*

**[0210]** Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из меланомы, предусматривающим введение субъекту: (а) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Меланома (MEL) представляет собой злокачественную опухоль из меланоцитов, продуцирующих меланин клеток, обнаруживаемых главным образом в коже. Несмотря на то, что меланома распространена меньше, чем другие формы рака кожи, она является наиболее опасной из форм рака кожи, если не диагностируется на ранней стадии, и является причиной большинства (75%) случаев смерти от рака кожи. Частота случаев MEL увеличивается во всем мире среди европеоидов, особенно там, где люди с низким уровнем пигментации кожи подвергаются чрезмерному воздействию ультрафиолетового света солнца. В Европе коэффициент заболеваемости составляет < 10-20 на 100000 людей; в США 20-30 на 100000; и в Австралии, где наблюдается наибольшая частота случаев, он составляет 50-60 на 100000 (Garbe *et al.*, *Eur. J. Cancer*. 48(15):2375-90 (2012)). MEL составляет приблизительно 5% всех новых случаев рака в Соединенных Штатах (США), и частота случаев продолжает расти почти на 3% в год. Это означает, что в 2013 году в США было зарегистрировано 76690 новых случаев с 9480 ассоциированными с ними случаями смерти (Siegel *et al.*, *CA Cancer J. Clin.* 63(1):11-30 (2013)).

**[0211]** Для *in situ* (0 стадия) или MEL на ранней стадии (I-II стадии) хирургическое вмешательство является основным лечением. В целом прогноз является очень хорошим для пациентов с локализованным заболеванием и опухолями толщиной 1,0 мм или меньше, при этом доля выживших в течение 5 лет составляет более 90% (NCCN GUIDELINES®, 2013- Меланома). В тех случаях, когда хирургическое вмешательство не представляется возможным для меланомы *in situ* из-за сопутствующей патологии или неприемлемого с косметической точки зрения расположения опухоли, в качестве методов лечения используют имиквимод для местного применения (INN) и лучевую терапию, особенно для *lentigo maligna*. Химиотерапевтические средства для лечения MEL включают дакарбазин, темозоломид и иматиниб для меланомы с мутацией с-KIT, интерлейкин-2 в высоких дозах

и паклитаксел с карбоплатином или без него. Однако эти средства для лечения имеют умеренный успех, с показателями доли пациентов с объективным ответом ниже 20% в условиях терапии первой линии (1L) и второй линии (2L).

**[0212]** Для пациентов с локализованными формами меланомы толщиной более 1,0 мм показатели доли выживших находятся в диапазоне 50-90%. Вероятность поражения регионарных лимфатических узлов увеличивается с увеличением толщины опухоли. В случае MEL III стадии (клинически подтвержденное поражение лимфатических узлов и/или метастаз, который еще не достиг лимфатических узлов) показатели доли выживших в течение 5 лет находятся в диапазоне 20-70%. Безусловно, наиболее высокой летальностью характеризуется MEL IV стадии, при которой долговременная выживаемость среди пациентов с меланомой с отдаленными метастазами составляет менее 10% (NCCN GUIDELINES®, 2013- Меланома).

**[0213]** Типы меланомы, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают без ограничения злокачественное лентиго, меланому типа злокачественного лентиго, поверхностно-распространяющуюся меланому, акральную лентигинозную меланому, меланому слизистых оболочек, нодулярную меланому, полипоидную меланому, десмопластическую меланому, беспигментную меланому, меланому мягких тканей, меланому с мелкими невус-подобными клетками, меланому с признаками невуса Шпиц или увеальную меланому. Стадии меланомы, подлежащие лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают без ограничения (i) I стадию/II стадию (инвазивная меланома): T1a, характеризующаяся толщиной первичной опухоли менее 1,0 мм, без язвообразования и митозом  $< 1/\text{мм}^2$ ; T1b, характеризующаяся толщиной первичной опухоли менее 1,0 мм, с язвообразованием или митозом  $\geq 1/\text{мм}^2$ ; T2a, характеризующаяся толщиной первичной опухоли 1,01–2,0 мм, без язвообразования; (ii) II стадию (меланома с высоким риском рецидива): T2b, характеризующаяся толщиной первичной опухоли 1,01–2,0 мм, с язвообразованием; T3a, характеризующаяся толщиной первичной опухоли 2,01–4,0 мм, без язвообразования; T3b, характеризующаяся толщиной первичной опухоли 2,01–4,0 мм, с язвообразованием; T4a, характеризующаяся толщиной первичной опухоли более 4,0 мм, без язвообразования; или T4b, характеризующаяся толщиной первичной опухоли более 4,0 мм, с язвообразованием; (iii) III стадию (регионарный метастаз): N1, характеризующаяся наличием одного пораженного лимфатического узла; N2, характеризующаяся наличием от двух до трех пораженных лимфатических узлов или регионарного метастаза в коже/метастаза, который еще не достиг лимфатических узлов; или N3, характеризующаяся наличием четырех пораженных лимфатических узлов или одного пораженного лимфатического узла и регионарных

метастазов в коже/метастазов, которые еще не достигли лимфатических узлов; и (iv) IV стадию (отдаленный метастаз): M1a, характеризующаяся наличием отдаленного метастаза в коже, нормальным уровнем LDH; M1b, характеризующаяся наличием метастаза в легком, нормальным уровнем LDH; или M1c, характеризующаяся наличием другого отдаленного метастаза или любого другого отдаленного метастаза, с повышенным уровнем LDH.

*Почечно-клеточная карцинома (RCC)*

**[0214]** Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из почечно-клеточной карциномы (RCC), предусматривающим введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Формы RCC являются одними из наиболее распространенных опухолей, для которых наблюдается спонтанная регрессия (Elhilali *et al.* (2000) *BJU Int* 86:613-8; Inman *et al.* (2013) *Eur Urol* 63:881-9), тогда как традиционная химиотерапия и лучевая терапия оказались безуспешными. Для RCC I стадии характерно наличие опухоли, размер которой составляет 7 сантиметров или меньше, и она обнаруживается только в почке. На II стадии, однако, размер опухоли может составлять более 7 сантиметров, и она обнаруживается только в почке. На III стадии опухоль может быть любого размера, и рак обнаруживается только в почке и в одном или нескольких близлежащих лимфатических узлах; или рак обнаруживается в основных кровеносных сосудах почки или в слое жировой ткани вокруг почки. Рак также может быть обнаружен в одном или нескольких близлежащих лимфатических узлах. На IV стадии рак распространился за пределы слоя жировой ткани вокруг почки, и он может быть обнаружен в надпочечнике выше пораженной раком почки или в близлежащих лимфатических узлах; или в другие органы, такие как легкие, печень, кости или головной мозг, и может распространяться на лимфатические узлы. Согласно другим вариантам осуществления RCC, поддающаяся лечению с помощью способов по настоящему изобретению, представляет собой рецидивную RCC.

*Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)*

**[0215]** Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), предусматривающим введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. NSCLC является основной причиной смерти от рака в США и во всем

мире, превосходя в этом отношении рак молочной железы, толстой кишки и предстательной железы вместе взятые. По оценкам, в США будет диагностировано 228190 новых случаев рака легких и бронхов, и вследствие заболевания будет насчитываться около 159480 случаев смерти (Siegel *et al.* (2014) *CA Cancer J Clin* 64(1):9-29). У большинства пациентов (примерно 78%) диагностируют распространенное/рецидивное или метастатическое заболевание. Метастазы в надпочечник вследствие рака легкого представляют собой распространенное явление, причем такие метастазы наблюдаются у приблизительно 33% пациентов. Виды терапии NSCLC постепенно обеспечивали увеличение OS, однако положительный эффект достиг плато (медианная OS для пациентов с болезнью на поздней стадии составляет всего 1 год). Прогрессирование после терапии 1L проявилось почти у всех таких субъектов, а доля выживших в течение 5 лет составляет всего 3,6% в условиях рефрактерности. С 2005 по 2009 год общая относительная доля выживших в течение 5 лет в случае рака легкого в США составляла 15,9% (NCCN GUIDELINES®, версии 3.2014 – Немелкоклеточный рак легкого, доступно по адресу: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf), последний доступ 14 мая 2014 года).

**[0216]** С помощью способов по настоящему изобретению можно лечить опухоль на любой стадии. Согласно определенным вариантам осуществления опухоль происходит из NSCLC любой стадии. Существует по меньшей мере семь стадий, применяемых в отношении NSCLC: оккультная (скрытая) стадия, 0 стадия (карцинома *in situ*), I стадия, II стадия, IIIA стадия, IIIB стадия и IV стадия. На оккультной стадии рак невозможно обнаружить с помощью методов визуализации или бронхоскопии. На 0 стадии раковые клетки обнаруживаются в выстилке дыхательных путей.

**[0217]** Согласно одному варианту осуществления с помощью способов по настоящему изобретению лечат неплюскоклеточную NSCLC на I стадии. I стадия NSCLC подразделяется на IA и IB стадии. На IA стадии опухоль находится только в легком и ее размер составляет 3 сантиметра или меньше. На IB стадии рак не распространен на лимфатические узлы и являются справедливыми одно или несколько из следующих утверждений: 1) размер опухоли составляет более 3 сантиметров, но не более 5 сантиметров; 2) злокачественная опухоль распространилась на главный бронх и находится по меньшей мере на 2 сантиметра ниже уровня, где трахея соединяется с бронхом; 3) злокачественная опухоль распространилась на самый глубокий слой оболочки, которая покрывает легкое; или 4) часть легкого подверглась коллапсу или развился пневмонит (воспаление легкого) в области, где трахея соединяется с бронхом.

**[0218]** Согласно другому варианту осуществления с помощью способов по настоящему раскрытию лечат неплоскоклеточную NSCLC на II стадии. II стадия NSCLC подразделяется на IIA и IIB стадии. На IIA стадии рак либо распространился на лимфатические узлы, либо нет. Если рак распространился на лимфатические узлы, то рак может быть распространен только на лимфатические узлы с той же стороны груди, где находится опухоль, пораженные раком лимфатические узлы находятся в пределах легкого или вблизи бронха, и являются справедливыми одно или несколько из следующих утверждений: 1) размер опухоли составляет не более 5 сантиметров; 2) злокачественная опухоль распространилась на главный бронх и находится по меньшей мере на 2 сантиметра ниже уровня, где трахея соединяется с бронхом; 3) злокачественная опухоль распространилась на самый глубокий слой оболочки, которая покрывает легкое; или 4) часть легкого подверглась коллапсу или развился пневмонит (воспаление легкого) в области, где трахея соединяется с бронхом. Также считается, что опухоль относится к IIA стадии, если рак не распространен на лимфатические узлы и являются справедливыми одно или несколько из следующих утверждений: 1) размер опухоли составляет более 5 сантиметров, но не более 7 сантиметров; 2) злокачественная опухоль распространилась на главный бронх и находится по меньшей мере на 2 сантиметра ниже уровня, где трахея соединяется с бронхом; 3) злокачественная опухоль распространилась на самый глубокий слой оболочки, которая покрывает легкое; или 4) часть легкого подверглась коллапсу или развился пневмонит (воспаление легкого) в области, где трахея соединяется с бронхом. На IIB стадии рак либо распространился на лимфатические узлы, либо нет. Если рак распространился на лимфатические узлы, то рак может быть распространен только на лимфатические узлы с той же стороны груди, где находится опухоль, пораженные раком лимфатические узлы находятся в пределах легкого или вблизи бронха, и являются справедливыми одно или несколько из следующих утверждений: 1) размер опухоли составляет более 5 сантиметров, но не более 7 сантиметров; 2) злокачественная опухоль распространилась на главный бронх и находится по меньшей мере на 2 сантиметра ниже уровня, где трахея соединяется с бронхом; 3) злокачественная опухоль распространилась на самый глубокий слой оболочки, которая покрывает легкое; или 4) часть легкого подверглась коллапсу или развился пневмонит (воспаление легкого) в области, где трахея соединяется с бронхом. Также считается, что опухоль относится к IIB стадии, если рак не распространен на лимфатические узлы и являются справедливыми одно или несколько из следующих утверждений: 1) размер опухоли составляет более 7 сантиметров; 2) рак распространился на главный бронх (и находится по меньшей мере на 2 сантиметра ниже уровня, где трахея соединяется с бронхом), грудную стенку, диафрагму или нерв, который

контролирует диафрагму; 3) рак распространился на оболочку вокруг сердца или выстилку грудной стенки; 4) целое легкое подверглось коллапсу или развился пневмонит (воспаление легкого); или 5) имеют место одна или несколько отдельных опухолей в одной и той же доле легкого.

**[0219]** Согласно другим вариантам осуществления с помощью любых способов по настоящему раскрытию лечат неплоскоклеточную NSCLC на III стадии. IIIA стадия подразделяется на 3 секции. Эти 3 секции основываются на 1) размере опухоли; 2) месте обнаружения опухоли и 3) том, какие (если таковые имеются) лимфатические узлы поражены раком. Согласно первому типу IIIA стадии NSCLC, рак распространился на лимфатические узлы с той же стороны груди, где находится опухоль, и пораженные раком лимфатические узлы находятся вблизи грудины или в области, где бронх входит в легкое. Кроме того: 1) опухоль может быть любого размера; 2) часть легкого (в области, где трахея соединяется с бронхом) или целое легкое могут быть подвергнуты коллапсу или может развиться пневмонит (воспаление легкого); 3) могут иметь место одна или несколько отдельных опухолей в одной и той же доле легкого; и 4) рак может быть распространен на любое из следующего: а) главный бронх, но не область, где трахея соединяется с бронхом, б) грудная стенка, с) диафрагма и нерв, который ее контролирует, d) оболочка вокруг легкого или выстилка грудной стенки, e) оболочка вокруг сердца. Согласно второму типу IIIA стадии NSCLC, рак распространился на лимфатические узлы с той же стороны груди, где находится опухоль, и пораженные раком лимфатические узлы находятся в пределах легкого или вблизи бронха. Кроме того: 1) опухоль может быть любого размера; 2) целое легкое может быть подвергнуто коллапсу или может развиться пневмонит (воспаление легкого); 3) могут иметь место одна или несколько отдельных опухолей в любой из долей пораженного раком легкого; и 4) рак может быть распространен на любое из следующего: а) главный бронх, но не область, где трахея соединяется с бронхом, б) грудная стенка, с) диафрагма и нерв, который ее контролирует, d) оболочка вокруг легкого или выстилка грудной стенки, e) сердце или оболочка вокруг него, f) главные кровеносные сосуды, идущие в или из сердца, g) трахея, h) пищевод, i) нерв, который контролирует гортань (голосовой аппарат), j) грудина (грудная кость) или позвоночник или k) киль (область, где трахея соединяется с бронхами). Согласно третьему типу IIIA стадии NSCLC, рак не распространен на лимфатические узлы, опухоль может быть любого размера и рак распространился на любое из следующего: а) сердце, б) главные кровеносные сосуды, идущие в или из сердца, с) трахея, d) пищевод, e) нерв, который контролирует гортань (голосовой аппарат), f) грудина (грудная кость) или позвоночник или g) киль (область, где трахея соединяется с бронхами). IIIB стадия подразделяется на 2 секции в зависимости от

1) размера опухоли, 2) места обнаружения опухоли и 3) того, какие лимфатические узлы поражены раком. Согласно первому типу ПИВ стадии NSCLC, рак распространился на лимфатические узлы со стороны груди, противоположной той, где находится опухоль. Кроме того, 1) опухоль может быть любого размера; 2) часть легкого (в области, где трахея соединяется с бронхом) или целое легкое могут быть подвергнуты коллапсу или может развиваться пневмонит (воспаление легкого); 3) могут иметь место одна или несколько отдельных опухолей в любой из долей пораженного раком легкого; и 4) рак может быть распространен на любое из следующего: а) главный бронх, б) грудная стенка, с) диафрагма и нерв, который ее контролирует, d) оболочка вокруг легкого или выстилка грудной стенки, e) сердце или оболочка вокруг него, f) главные кровеносные сосуды, идущие в или из сердца, g) трахея, h) пищевод, i) нерв, который контролирует гортань (голосовой аппарат), j) грудина (грудная кость) или позвоночник или k) киль (область, где трахея соединяется с бронхами). Согласно второму типу ПИВ стадии NSCLC, рак распространился на лимфатические узлы с той же стороны груди, где находится опухоль. Пораженные раком лимфатические узлы находятся вблизи грудины (грудной кости) или в области, где бронх входит в легкое. Кроме того, 1) опухоль может быть любого размера; 2) могут иметь место отдельные опухоли в разных долях одного и того же легкого; и 3) рак распространился на любое из следующего: а) сердце, б) главные кровеносные сосуды, идущие в или из сердца, с) трахея, d) пищевод, e) нерв, который контролирует гортань (голосовой аппарат), f) грудина (грудная кость) или позвоночник или g) киль (область, где трахея соединяется с бронхами).

**[0220]** Согласно некоторым вариантам осуществления с помощью способов по настоящему раскрытию лечат неплоскоклеточную NSCLC на IV стадии. При NSCLC на IV стадии опухоль может быть любого размера и рак может быть распространен на лимфатические узлы. При NSCLC на IV стадии являются справедливыми одно или несколько из следующих утверждений: 1) имеют место одна или несколько опухолей в обоих легких; 2) рак обнаруживается в жидкости, окружающей легкие или сердце; и 3) рак распространился на другие части организма, такие как головной мозг, печень, надпочечники, почки или кость.

**[0221]** Согласно некоторым вариантам осуществления субъект никогда не курил. Согласно определенным вариантам осуществления субъект ранее курил. Согласно одним вариантам осуществления субъект в настоящее время курит. Согласно определенным вариантам осуществления у субъекта наблюдаются раковые клетки, которые являются сквамозными. Согласно определенным вариантам осуществления у субъекта наблюдаются раковые клетки, которые являются несквамозными.

*Уротелиальная карцинома (UC)*

**[0222]** Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения субъекта, страдающего от опухоли, происходящей из уротелиальной карциномы (UC), предусматривающим введение субъекту: (a) антитела, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1»); и (b) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122. Согласно определенным вариантам осуществления UC предусматривает карциному мочевого пузыря. Согласно другим вариантам осуществления UC предусматривает карциному уретры. Согласно еще одним вариантам осуществления UC предусматривает карциному почечной лоханки. Согласно определенным вариантам осуществления UC предусматривает карциному любого из одного или нескольких из мочевого пузыря, уретры и почечной лоханки.

**[0223]** Согласно некоторым вариантам осуществления UC предусматривает переходно-клеточную карциному. Формы переходно-клеточной карциномы возникают из уротелиальных клеток, выстилающих внутреннюю часть мочевого пузыря, уретры и почечной лоханки.

**[0224]** Согласно некоторым вариантам осуществления UC предусматривает плоскоклеточную карциному. Плоскоклеточная карцинома, например, мочевого пузыря, возникает из уроэпителия мочевого пузыря с исключительно плоскоклеточным фенотипом.

**[0225]** Согласно некоторым вариантам осуществления UC предусматривает аденокарциному. Аденокарцинома, например, мочевого пузыря, определяется как опухоль, состоящая полностью из злокачественного железистого эпителия.

**[0226]** Согласно определенным вариантам осуществления UC или происходящая из нее злокачественная опухоль предусматривают карциному мочевого пузыря, карциному уретры, карциному почечной лоханки, переходно-клеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному или любую их комбинацию.

*Статус по экспрессии PD-L1*

**[0227]** PD-L1-статус опухоли у субъекта может быть определен до введения какой-либо композиции или использования какого-либо раскрытого в настоящем документе способа. Экспрессию PD-L1 можно определять с помощью любых известных в данной области способов.

**[0228]** Согласно одному варианту осуществления для оценки экспрессии PD-L1 можно получать тестируемый образец ткани от нуждающегося в терапии пациента. Согласно другому варианту осуществления оценку экспрессии PD-L1 можно проводить без получения тестируемого образца ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления

выбор подходящего пациента включает (i) необязательно обеспечение тестируемого образца ткани, полученного от пациента с раком ткани, тестируемого образца ткани, содержащего опухолевые клетки и/или инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки; и (ii) оценку доли клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют PD-L1 на поверхности клеток, на основе оценки того, что доля клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют PD-L1 на клеточной поверхности, превышает таковую предварительно определенного порогового уровня.

[0229] Однако следует понимать, что в любых способах, предусматривающих измерение уровня экспрессии PD-L1 в тестируемом образце ткани, стадия, предусматривающая обеспечение тестируемого образца ткани, полученного от пациента, является необязательной стадией. Также следует понимать, что согласно определенным вариантам осуществления стадия «измерения» или «оценки» для идентификации или определения числа или доли клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют PD-L1 на клеточной поверхности, осуществляют с помощью модифицируемого способа оценки экспрессии PD-L1, например, путем осуществления анализа на основе полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR) или ИНС-анализа. Согласно определенным другим вариантам осуществления модифицируемая стадия не включена, и экспрессию PD-L1 оценивают с помощью, например, изучения отчета по результатам тестирования из лаборатории. Согласно определенным вариантам осуществления стадии способов, осуществляемые до и включающие оценку экспрессии PD-L1, обеспечивают промежуточный результат, который может быть предоставлен лечащему врачу или другому медицинскому работнику для применения при выборе подходящего кандидата на терапию антителом к PD-1 или антителом к PD-L1. Согласно определенным вариантам осуществления стадии, которые обеспечивают промежуточный результат, осуществляются практикующим врачом или кем-то, действующим под руководством практикующего врача. Согласно другим вариантам осуществления эти стадии осуществляются независимой лабораторией или независимым лицом, таким как лаборант.

[0230] Согласно определенным вариантам осуществления любых из способов по настоящему изобретению долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, оценивают путем осуществления анализа с целью определения наличия РНК PD-L1. Согласно дополнительным вариантам осуществления наличие РНК PD-L1 определяют с помощью RT-PCR, *in situ* гибридизации или защиты от РНКазы. Согласно другим вариантам осуществления долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, оценивают путем осуществления анализа с целью определения наличия полипептида PD-L1. Согласно

дополнительным вариантам осуществления наличие полипептида PD-L1 определяют с помощью иммуногистохимического исследования (ИНС), ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), *in vivo* визуализации или проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления экспрессию PD-L1 анализируют с помощью ИНС. Согласно другим вариантам осуществления всех из этих способов экспрессию PD-L1 на клеточной поверхности анализируют с применением, например, ИНС или *in vivo* визуализации. Chen et al., (2013) Clin Cancer Res 19(13): 3462-3473.

**[0231]** Методики визуализации предоставили важные инструменты в исследовании и лечении рака. Последние разработки в области систем молекулярной визуализации, включая позитронную эмиссионную томографию (PET), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT), флуоресцентную отражательную визуализацию (FRI), флуоресцентную томографию (FMT), биолюминесцентную визуализацию (BLI), лазерную сканирующую конфокальную микроскопию (LSCM) и многофотонную микроскопию (MPM), вероятно, предвещают еще более широкое применение таких методик в исследовании рака. Некоторые из таких систем молекулярной визуализации позволяют клиницистам не только увидеть, где в организме локализуется опухоль, но также визуализировать экспрессию и активность специфических молекул, клеток и биологических процессов, которые влияют на характер изменения опухоли и/или отвечаемость на терапевтические средства (Condeelis and Weissleder, "In vivo imaging in cancer," *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2(12):a003848 (2010)). Специфичность антител, в сочетании с чувствительностью и разрешением PET, делает иммуно-PET-визуализацию особенно перспективной для мониторинга и анализа экспрессии антигенов в образцах тканей (McCabe and Wu, "Positive progress in immunoPET—not just a coincidence," *Cancer Biother. Radiopharm.* 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., "ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies)," *Protein Eng. Des. Sel.* 23(4):243-9 (2010)). Согласно определенным вариантам осуществления любых из способов по настоящему изобретению экспрессию PD-L1 анализируют с помощью иммуно-PET-визуализации. Согласно определенным вариантам осуществления любых из способов по настоящему изобретению долю клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют PD-L1, оценивают путем осуществления анализа с целью определения наличия полипептида PD-L1 на поверхности клеток в тестируемом образце ткани. Согласно определенным вариантам осуществления тестируемый образец ткани представляет собой FFPE-образец ткани. Согласно другим вариантам осуществления наличие полипептида PD-L1 определяют с помощью ИНС-анализа. Согласно дополнительным вариантам осуществления ИНС-анализ осуществляют с применением автоматизированного процесса.

Согласно некоторым вариантам осуществления ИНС-анализ осуществляют с применением моноклонального антитела к PD-L1 для связывания с полипептидом PD-L1.

**[0232]** Согласно одному варианту осуществления способов по настоящему изобретению автоматизированный способ ИНС применяют для анализа экспрессии PD-L1 на поверхности клеток в FFPE-препаратах тканей. Настоящее раскрытие относится к способам выявления наличия антигена PD-L1 человека в тестируемом образце ткани или количественного определения уровня антигена PD-L1 человека или доли в образце клеток, которые экспрессируют антиген, причем способы предусматривают приведение тестируемого образца и образца в качестве отрицательного контроля в контакт с моноклональным антителом, которое специфически связывается с PD-L1 человека, в условиях, которые обеспечивают образование комплекса между антителом или его частью и PD-L1 человека. Согласно определенным вариантам осуществления тестируемые и контрольные образцы тканей представляют собой FFPE-образцы. Затем выявляют образование комплекса, причем разница в образовании комплекса между тестируемым образцом и образцом в качестве отрицательного контроля указывает на присутствие антигена PD-L1 человека в образце. Для количественного определения экспрессии PD-L1 применяют различные способы.

**[0233]** Согласно конкретному варианту осуществления автоматизированный способ ИНС предусматривает: (a) депарафинирование и регидратирование зафиксированных срезов тканей в автоматизированной системе окрашивания; (b) демаскировку антигена с применением камеры для демаскировки антигенов Decloaking Chamber и буфера с pH 6, нагретого до 110°C в течение 10 мин; (c) помещение реагентов в автоматизированную систему окрашивания; и (d) обеспечение работы автоматизированной системы окрашивания с включением стадий нейтрализации эндогенной пероксидазы в препаратах тканей; блокирование сайтов неспецифического связывания белков на срезах; инкубирование срезов с первичным антителом; инкубирование с применяемым после первичного антитела блокирующим средством; инкубирование с полимером NovoLink; добавление хромогенного субстрата и проявление; и контрастное окрашивание гематоксилином.

**[0234]** Для оценки экспрессии PD-L1 в образцах опухолевой ткани специалист по лабораторной диагностике определяет число PD-L1<sup>+</sup>(мембранный) опухолевых клеток в каждом поле под микроскопом и в уме оценивает процентную долю клеток, которые являются положительными, затем усредняет их с получением в результате конечной процентной доли. Разные показатели интенсивности окрашивания определены как 0/отрицательный, 1+/слабый, 2+/средний и 3+/сильный. Обычно процентным значениям

сперва присваивают баллы 0 и 3+, а затем учитывают промежуточные показатели интенсивности 1+ и 2+. В случае сильно гетерогенных тканей препарат делят на зоны, и каждой зоне отдельно присваивают баллы, а затем объединяют в одну группу процентных значений. Процентные значения отрицательных и положительных клеток для разных показателей интенсивности окрашивания определяют из каждой области, и каждой зоне приписывают среднее значение. Конечное процентное значение приписывают ткани для каждой категории интенсивности окрашивания: отрицательный, 1+, 2+ и 3+. Суммарное значение всех показателей интенсивности окрашивания должно составлять 100%. Согласно одному варианту осуществления граничное число клеток, которые должны быть PD-L1-положительными, составляет по меньшей мере приблизительно 100, по меньшей мере приблизительно 125, по меньшей мере приблизительно 150, по меньшей мере приблизительно 175 или по меньшей мере приблизительно 200 клеток. Согласно определенным вариантам осуществления граничное число клеток, которые должны быть PD-L1-положительными, составляет по меньшей мере приблизительно 100 клеток.

**[0235]** Окрашивание также оценивают среди инфильтрирующих опухоль воспалительных клеток, таких как макрофаги и лимфоциты. В большинстве случаев макрофаги выполняют функцию внутреннего положительного контроля, поскольку окрашивание наблюдается среди значительной доли макрофагов. Хотя и не требуется окрашивание с интенсивностью 3+, отсутствие окрашивания макрофагов следует учитывать для исключения технических проблем. Макрофаги и лимфоциты оценивают в отношении окрашивания плазматической мембраны, и все образцы регистрируют только как положительные или отрицательные для каждого типа клеток. Окрашивание также характеризуют в соответствии с классификацией иммунных клеток как вне-/внутриопухолевых. «Внутри-» означает, что иммунная клетка находится в пределах опухолевой ткани и/или на границах опухолевой области, не будучи физически расположена среди опухолевых клеток. «Вне-» означает, что физическая связь с опухолью отсутствует, иммунные клетки обнаруживаются на периферии, ассоциированные с соединительной тканью или другой ассоциированной смежной тканью.

**[0236]** Согласно определенным вариантам осуществления таких способов оценки образцы оценивают два специалиста по лабораторной диагностике, работая независимо друг от друга, и показатели впоследствии объединяют. Согласно определенным другим вариантам осуществления идентификацию положительных и отрицательных клеток оценивают с применением соответствующего программного обеспечения.

**[0237]** Гистосчет применяют в качестве более количественной оценки данных ИНС. Гистосчет рассчитывают следующим образом:

Гистосчет = [(% опухоли × 1 (низкая интенсивность)) + (% опухоли × 2 (средняя интенсивность)) + (% опухоли × 3 (высокая интенсивность))]

**[0238]** Для определения гистосчета специалист по лабораторной диагностике оценивает процентную долю окрашенных клеток в каждой категории интенсивности в пределах препарата. Поскольку экспрессия большинства биомаркеров является гетерогенной, гистосчет является более точным отображением общей экспрессии. Диапазон конечного гистосчета составляет от 0 (экспрессия отсутствует) до 300 (максимальный уровень экспрессии).

**[0239]** Альтернативным способом количественного определения экспрессии PD-L1 при ИНС тестируемого образца ткани является определение показателя смежного воспаления (AIS), определяемого как степень воспаления, умноженная на экспрессию PD-L1 инфильтрирующими опухоль воспалительными клетками в процентах (Taube *et al.*, "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," *Sci. Transl. Med.* 4(127):127ra37 (2012)).

**[0240]** Согласно одному варианту осуществления уровень экспрессии PD-L1 опухоли (например, опухоли, происходящей из NHL и/или HL) составляет по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 11%, по меньшей мере приблизительно 12%, по меньшей мере приблизительно 13%, по меньшей мере приблизительно 14%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100%. Согласно другому варианту осуществления PD-L1-статус опухоли составляет по меньшей мере приблизительно 1%. Согласно другим вариантам осуществления PD-L1-статус опухоли составляет по меньшей мере приблизительно 5%. Согласно определенному варианту осуществления PD-L1-статус

опухоли составляет по меньшей мере приблизительно 10%. Согласно одному варианту осуществления PD-L1-статус опухоли составляет по меньшей мере приблизительно 25%. Согласно конкретному варианту осуществления PD-L1-статус опухоли составляет по меньшей мере приблизительно 50%.

[0241] Согласно некоторым вариантам осуществления «PD-L1-положительный» в контексте настоящего документа относится к уровню экспрессии PD-L1 по меньшей мере приблизительно 1%. Согласно другим вариантам осуществления «PD-L1-положительный» в контексте настоящего документа относится к уровню экспрессии PD-L1 по меньшей мере приблизительно 5%. Согласно одному варианту осуществления PD-L1-положительные опухоли могут, таким образом, содержать по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100% экспрессирующих PD-L1 опухолевых клеток, как измерено с помощью автоматизированного ИНС. Согласно определенным вариантам осуществления «PD-L1-положительный» означает, что имеется по меньшей мере 100 клеток, которые экспрессируют PD-L1 на поверхности клеток.

#### Фармацевтические композиции

[0242] Терапевтические средства по настоящему раскрытию могут быть составлены в композицию, например, фармацевтическую композицию, содержащую антитело и фармацевтически приемлемый носитель. В контексте настоящего документа «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые возможные растворители, диспергирующие среды, оболочки, противобактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие всасывание, и т. д., которые являются физиологически совместимыми. Согласно некоторым вариантам осуществления носитель для содержащей антитело композиции подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинномозгового или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). Согласно некоторым вариантам осуществления подкожную инъекцию проводят по технологии доставки лекарственных средств ENHANZE® Halozyme Therapeutics (см. заявку на выдачу патента США № 7767429, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте). В технологии

ENHANZE® применяют комбинированный состав Ab с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека (гHuPH20), который позволяет устранить традиционные ограничения по объему биологических препаратов и лекарственных средств, которые могут быть доставлены подкожно, из-за внеклеточного матрикса (см. заявку на выдачу патента США № 7767429). Фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию может включать одно или несколько из фармацевтически приемлемых солей, антиоксидантов, водных или безводных носителей и/или вспомогательных веществ, таких как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства.

### Наборы

[0243] Также в объем настоящего раскрытия входят наборы, содержащие антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 для терапевтических применений. Наборы обычно включают информацию о препарате с указаниями касательно назначаемого использования содержимого набора и инструкции по применению. Термин «информация о препарате» включает любую запись или записанный материал, представленный на упаковке набора или вместе с ним, или который каким-либо другим образом прилагается к набору. Соответственно, настоящее раскрытие относится к набору для лечения страдающего от рака субъекта, причем набор содержит: (a) дозировку антитела к PD-1 в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг; (b) дозировку агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в диапазоне от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 0,1 мг; и (c) инструкции по применению антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в любом из раскрытых в настоящем документе способов комбинированной терапии. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 и CD122-агонист могут быть упакованы вместе в единичную лекарственную форму. Согласно определенным вариантам осуществления для лечения пациентов-людей, набор содержит раскрытое в настоящем документе антитело к PD-1 человека, например, ниволумаб, пембролизумаб, MEDI0680 (ранее известное как AMP-514), AMP-224 или BGB-A317. Согласно другим вариантам осуществления набор содержит раскрытый в настоящем документе агонист со смещенной активностью в отношении CD-122.

[0244] Настоящее раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны толковаться как ограничивающие. Содержания всех ссылок, цитируемых в настоящей заявке, явным образом включены в настоящий документ посредством ссылки.

## **Примеры**

### **Пример 1**

**[0245]** Проводили клиническое испытание фазы 1b для оценки безопасности и эффективности комбинированной терапии, предусматривающей антитело к PD-1 (ниволумаб) и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122, для лечения различных типов опухолей.

**[0246]** Данные доклинических исследований продемонстрировали, что после лечения с использованием комбинации агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и антитела к PD-1 размер опухоли уменьшается (фиг. 1A). Такое уменьшение размера опухоли является более выраженным и более устойчивым по сравнению с эффектами в отношении размера опухоли, наблюдаемыми после монотерапии антителом к PD-1, монотерапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122, монотерапии антителом к CTLA-4 и комбинированной терапии антителом к PD-1 и антителом к CTLA-4 (фиг. 1A).

**[0247]** В предшествующем клиническом испытании, в котором изучали эффекты монотерапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122, было выявлено, что лечение агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 приводило к повышенной пролиферации CD8<sup>+</sup>/PD-1<sup>+</sup> клеток в крови пациентов к 8 дню лечения (фиг. 1B). Также было обнаружено, что монотерапия агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение числа CD8<sup>+</sup> Т-клеток в опухолевой ткани примерно в 30 раз относительно исходного уровня, без аналогичного повышения числа иммуносупрессорных клеток Treg (фиг. 1C).

**[0248]** Дизайн исследования

**[0249]** Оценки первичных исходов испытания заключались в определении безопасности и переносимости комбинированной терапии ниволумабом и агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122; определении максимальной переносимой дозы (MTD) и/или рекомендуемой дозы для 2 фазы (RP2D); и оценке эффективности по доле пациентов с объективным ответом (ORR) при RP2D. Оценки вторичных исходов включали общую выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS). Поисковые цели включали определение эффективности при RP2D; оценку иммунологических эффектов и адаптацию специфических для заболевания фармакодинамических маркеров; измерение фармакокинетических параметров (PK) агониста со смещенной активностью в отношении CD-122, ниволумаба и метаболитов; оценку выработки антител к лекарственному средству; и оценку связи между показателями эффективности и экспрессией PD-L1 в опухолях.

**[0250]** У включенных в исследование пациентов с NSCLC была диагностирована гистологически подтвержденная или цитологически подтвержденная NSCLC на IV стадии, не предусматривающей мутацию, активирующую рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), и/или транслокацию с вовлечением гена тирозинкиназы анапластической лимфомы. У пациентов могли проявиться рецидив или прогрессирование заболевания в ходе или после предшествующей схемы, предусматривающей химиотерапию препаратами на основе платины для лечения распространенного или метастатического заболевания, или пациент отказывается от стандартного лечения. Пациенты, которые получали включающую препараты на основе платины адъювантную, неоадъювантную или радикальную химиолучевую терапию, проводимую для лечения местнораспространенного заболевания и развившегося рецидивного (локального или метастатического) заболевания в пределах шести месяцев от завершения терапии, подходят для участия в исследовании.

**[0251]** Пациенты с NSCLC были разделены на субпопуляцию А (не проходившие иммуноонкологическую терапию («I-O»)) и субпопуляцию В (с повторно проявившимся после I-O/рефрактерным к I-O заболеванием). В субпопуляции А пациенты, проходящие терапию первой и второй линии, не должны были получать какие-либо предшествующие схемы I-O, включая без ограничения ингибиторы контрольных точек, такие как антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к PD-L2, антитело к CD137 или антитело к CTLA-4 или любое другое антитело или лекарственное средство, специфически нацеленные на сигнальные пути костимуляции Т-клеток или сигнальные пути с участием контрольных точек, ингибиторы сигнального пути с участием индоламин-2,3-диоксигеназы, противораковые вакцины, виды терапии с использованием адоптивного переноса клеток или другие виды цитокиновой терапии. В субпопуляции В пациенты, проходящие терапию второй и третьей линии, должны были получать только одну предшествующую линию терапии ингибитором контрольной точки (антитело к PD-1 или антитело к PD-L1) отдельно или в комбинации с химиотерапией, которая должна была быть их самым последним противораковым лечением. У пациентов должно было быть подтверждено прогрессирование заболевания в ходе лечения или в пределах 24 месяцев после завершения лечения ингибитором контрольной точки.

**[0252]** У остальных субъектов должны были быть диагностированы гистологически подтвержденная местнораспространенная или метастатическая почечно-клеточной карцинома, меланома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак мочевого пузыря или трижды негативный рак молочной железы (TNBC). У пациентов с меланомой должен был наблюдаться известный BRAF-статус. У пациентов с повторно проявившимся после I-O/рефрактерным к I-O заболеванием должно было быть подтверждено

прогрессирование заболевания в ходе или после лечения с помощью 1 предшествующей линии терапии антителом к PD-1/PD-L1. Пациентов исключали из исследования, если они проходили предшествующую терапию IL-2.

[0253] В общей сложности в исследование были включены тридцать восемь пациентов, из которых у 11 ранее диагностировали меланому, у 22 ранее диагностировали RCC и у 5 ранее диагностировали NSCLC (фиг. 2; таблица 1).

**Таблица 1.** Индивидуальные данные пациента и характеристики заболевания.

	<b>Всего (N=38)</b>	<b>Меланома (N=11)</b>	<b>RCC (N=22)</b>	<b>NSCLC (N=5)</b>
<b>Пол</b>				
Мужчины	30 (78,9%)	7 (63,6%)	19 (86,4%)	4 (80,0%)
Женщины	8 (21,1%)	4 (36,4%)	3 (13,6%)	1 (20,0%)
<b>Возраст (лет)</b>				
Медиана (диапазон)	61 (22-72)	62 (22-70)	61 (45-72)	58 (53-72)
<b>Функциональный статус по шкале ECOG</b>				
0	25 (65,8%)	8 (72,7%)	15 (68,2%)	2 (40,0%)
1	13 (34,2%)	3 (27,3%)	7 (31,8%)	4 (80,0%)
<b>Предшествующая системная терапия метастатического заболевания</b>				
0	26 (68,4%)	11 (100%)	14 (63,6%)	1 (20,0%)
1	12 (31,6%)	0	8 (36,4%)	4 (80,0%)

[0254] В ходе фазы с многократным введением в нарастающей дозе (MAD) четырем пациентам вводили комбинацию 0,006 мг/кг веса тела агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 (формулы I, выше) каждые 3 недели и 240 мг ниволумаба каждые 2 недели; трем пациентам вводили комбинацию 0,003 мг/кг веса тела агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 каждые 2 недели и 240 мг ниволумаба каждые 2 недели; трем пациентам вводили комбинацию 0,006 мг/кг веса тела агониста со

смещенной активностью в отношении CD-122 каждые 2 недели и 240 мг ниволумаба каждые 2 недели; трем пациентам вводили комбинацию 0,006 мг/кг веса тела агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 каждые 3 недели и 360 мг ниволумаба каждые 3 недели; и трем пациентам вводили комбинацию 0,009 мг/кг веса тела агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 каждые 3 недели и 360 мг ниволумаба каждые 3 недели. Остальные двадцать два пациента получали комбинацию 0,006 мг/кг веса тела агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 каждые 3 недели и 360 мг ниволумаба каждые 3 недели. В запланированном испытании 2 фазы будут изучать эффективность комбинированной терапии, предусматривающей 0,006 мг/кг веса тела агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 каждые 3 недели и 360 мг ниволумаба каждые 3 недели, в лечении меланомы, RCC, NSCLC, UC (например, рака мочевого пузыря) и TNBC.

**[0255]** Эффективность оценивали каждые восемь ( $\pm 1$ ) недель согласно RECIST v1.1 и RECIST при иммунотерапии (irRECIST). Подходящие для оценки эффективности пациенты, полностью удовлетворяющие требованиям протокола исследования, включают пациентов с  $\geq 1$  последующим сканированием. Нежелательные явления оценивали по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) v4.03. Подходящие для оценки безопасности условия включают  $\geq 1$  дозы исследуемого средства для лечения на момент окончания сбора данных. Проводили поисковые анализы по биомаркерам, включая идентификацию исходного PD-L1-статуса по типу опухоли.

**[0256]** Из 11 субъектов с меланомой, 6 (54%) характеризовались статусом с наличием мутантной V600E BRAF и 5 (45,5%) характеризовались положительным ( $>5\%$ ) PD-L1-статусом (таблица 2). Из 22 субъектов с RCC, 14 классифицировали как 1L RCC, из которых 4 (28,6%) были идентифицированы как характеризующиеся положительным ( $>1\%$ ) PD-L1-статусом (таблица 2). Восемь субъектов с RCC классифицировали как 2L RCC, из которых 5 (62,5%) были идентифицированы как характеризующиеся положительным ( $>1\%$ ) PD-L1-статусом (таблица 2). Ни у одного из 5 субъектов с NSCLC не был идентифицирован PD-L1-положительный статус ( $>1\%$ ) (таблица 2).

Таблица 2. Характеристики заболевания.

<b>Меланома</b>	<b>N = 11</b>	<b>%</b>
<b>BRAF-статус</b>		
Мутантный V600E	6	54,5
Дикого типа	5	45,5
<b>LDH в начале исследования*</b>		
Высокий	4	36,4
Нормальный	7	63,6
<b>PD-L1-статус**</b>		
Положительный >5%	5	45,5
Отрицательный	6	54,5
<b>Стадия</b>		
M1a	1	9,1
M1b	2	18,2
M1c	8	72,7
<b>Метастазы в печени в начале исследования</b>		
Да	4	36,4
Нет	7	63,6
<b>RCC</b>		
<b>N = 22</b>		
<b>%</b>		
<b>Показатель по IMDC для 1L</b>		
n=14		
Благоприятный	2	14,3
Промежуточный	12	85,7
<b>PD-L1-статус для 1L**</b>		
N=14		
Положительный >1%	4	28,6
Отрицательный	8	57,1
Биоптат недоступен	2	14,3
<b>PD-L1-статус для 2L**</b>		
N=8		
Положительный >1%	5	62,5
Отрицательный	3	37,5

NSCLC	N = 5	%
<b>Гистологический подтип</b>		
Аденокарцинома	4	80,0
Плоскоклеточный	1	20,0
<b>Курильщик</b>		
Да	4	80,0
Неизвестно	1	20,0
<b>PD-L1-статус**</b>		
Положительный >1%	0	0
Отрицательный	5	100,0

\*На основе максимального значения до введения дозы.

\*\*Измерено с применением либо 28-8, либо 22C3-анализов с использованием свежих или архивных образцов опухоли с конкретными датами прекращения сбора данных.

[0257] Результаты

[0258] Их всех 36 пациентов, которых лечили комбинацией агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумабом, у 26 (72%) наблюдали уменьшение размера целевого очага поражения (фиг. 3). Введение 0,006 мг/кг агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 один раз каждые 3 недели и введение 360 мг ниволумаба один раз каждые три недели было выбрано в качестве RP2D (фигуры 2-3).

[0259] Лечение пациента с меланомой с помощью комбинированной терапии 0,006 мг/кг агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 один раз каждые 3 недели и 360 мг ниволумаба, вводимого один раз каждые три недели, обеспечивало наилучший общий ответ (ORR) 7/11 пациентов (64%), с частотой контроля заболевания (DCR; наилучшие общие ответы в виде полного ответа (CR), частичного ответа (PR) или стабилизации заболевания (SD)) 10/11 (91%) согласно RECIST. Согласно iRECIST, ORR в случае пациентов с меланомой составлял 8/11 (73%). Медианное время до развития ответа составляло 1,7 месяца. У девяти из 11 пациентов с меланомой наблюдали сокращение размера опухоли, независимо от PD-L1-статуса (фигуры. 4А-4В). Из 7 пациентов с наилучшим общим ответом, у 2 пациентов наблюдали полный ответ и у 5 пациентов наблюдали частичный ответ (фиг. 4С).

[0260] Подобные результаты наблюдали у проходящих терапию первой линии пациентов с почечно-клеточной карциномой (RCC 1L), где наилучший общий ответ согласно RECIST наблюдали у 6/13 (46%) пациентов, причем у 11/13 (85%) был DCR

(фигуры. 5А-5В). Медианное время до развития ответа составляло 1,9 месяца. У десяти из 13 пациентов RCC 1L наблюдали сокращение размера опухоли, независимо от PD-L1-статуса (фигуры. 5А-5В). Из 11 пациентов, у которых наблюдали DCR, у 1 пациента наблюдали полный ответ, у 5 пациентов наблюдали частичный ответ и у 5 пациентов наблюдали стабилизацию заболевания (фиг. 5С).

**[0261]** В случае проходящих терапию второй линии (2L) пациентов с NSCLC, наилучший общий ответ согласно RECIST наблюдали у 3/4 (75%) пациентов, причем у 3/4 (75%) был DCR (фигуры. 6А-6В). Медианное время до развития ответа составляло 1,7 месяца. Только один пациент NSCLC 1L был включен в исследование, и у этого пациента наблюдали стабилизацию заболевания (фиг. 6А). Все пациенты с NSCLC характеризовались PD-L1-отрицательным статусом. Из 4 пациентов NSCLC 1L/2L, у которых наблюдали DCR, у 1 пациента наблюдали полный ответ, у 2 пациентов наблюдали частичный ответ и у 1 пациента наблюдали стабилизацию заболевания (фиг. 6С).

**[0262]** Наилучший общий ответ для каждого условия представлен в таблице 3.

**Таблица 3.** Наилучший общий ответ согласно RECIST 1.1.

Пациенты	Меланома 1L	RCC 1L		2L RCC	1L NSCLC	2L NSCLC
		≥ 1 сканирование	≥ 2 сканирований или PD**			
<b>Всего подходящих для оценки</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>ORR (CR+PR)</b>	<b>7 (64%)</b>	<b>6 (46%)</b>	<b>6 (60%)</b>	<b>1 (14%)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (75%)</b>
CR	2 <sup>+</sup> (18%)	1 <sup>#</sup> (8%)	1 <sup>#</sup> (10%)	0	0	1 <sup>#</sup> (25%)
PR	5 (45%)	5 (38%)	5 (50%)	1 (14%)	0	2 (50%)
SD	3 (27%)	5 (38%)	2 (20%)	6 (86%)	1 (100%)	0
<b>DCR (CR+PR+SD)</b>	<b>10 (91%)</b>	<b>11 (85%)</b>	<b>8 (80%)</b>	<b>7 (100%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>3 (75%)</b>
PD	1	2	2	0	0	1

CR, полный ответ; DCR, частота контроля заболевания; ORR, доля пациентов с объективным ответом; PR, частичный ответ; PD, прогрессирование заболевания; SD, стабилизация заболевания; <sup>+</sup> CR в ожидании подтверждения для 1 из 2 пациентов с CR; <sup>#</sup> PR у пациента подтвержден. CR в ожидании подтверждения; \*\* пациенты по меньшей мере

с 2 последующими сканированиями или с прогрессированием заболевания по результатам 1-го последующего сканирования.

[0263] Случаи прекращения участия в исследовании из-за связанных с лечением нежелательных явлений (АЕ) и связанные с лечением случаи смерти отсутствовали. Связанные с лечением АЕ приведены в таблице 4.

**Таблица 4.** Связанные с лечением нежелательные явления.

Предпочтительный термин <sup>[1]</sup>	Всего (N=38)	Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 0,006 q3w + Nivo 360 (N=25)	Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 0,006 q3w + Nivo 240 (N=4)	Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 0,006 q2w + Nivo 240 (N=3)	Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 0,003 q2w + Nivo 240 (N=3)	Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 0,009 q3w + Nivo 360 (N=3)
<b>3 или 4 степени</b>	<b>4 (10,5%)</b>	<b>1 (4,0%)</b>	<b>1 (25,0%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (66,7%)</b>
Ацидоз	1 (2,6%)	0	0	0	0	1 (33,3%)◇
Артралгия	1 (2,6%)	0	1 (25,0%)	0	0	0
Диарея	1 (2,6%)	0	0	0	0	1 (33,3%)◇
Гипергликемия	1 (2,6%)	0	0	0	0	1 (33,3%)◇
Гипертиреоз	1 (2,6%)	0	0	0	0	1 (33,3%)◇
Гипотония	1 (2,6%)	1 (4,0%)	0	0	0	0
Обморок	1 (2,6%)	0	0	0	0	1 (33,3%)
Тиреоидит	1 (2,6%)	1 (4,0%)	0	0	0	0
<b>1 и 2 степени (&gt;25%)</b>						
Утомляемость	28 (73,7%)	17 (68,0%)	4 (100,0%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	2 (66,7%)
Гриппозные симптомы**	26 (68,4%)	15 (60,0%)	3 (75,0%)	3 (100,0%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)

Сыпь*	23 (60,5%)	13 (52,0%)	4 (100,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
Зуд	16 (42,1%)	8 (32,0%)	2 (50,0%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)
Головная боль	14 (36,8%)	8 (32,0%)	3 (75,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Тошнота	14 (36,8%)	8 (32,0%)	3 (75,0%)	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)
Диарея	12 (31,6%)	8 (32,0%)	2 (50,0%)	0	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Артралгия	11 (28,9%)	6 (24,0%)	3 (75,0%)	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)
Сниженный аппетит	10 (26,3%)	3 (12,0%)	3 (75,0%)	2 (66,7%)	0	2 (66,7%)

<sup>[1]</sup> Пациенты учитываются только один раз в отношении каждого предпочтительного термина с применением наиболее высокой степени; \* Сыпь включает следующие предпочтительные термины в соответствии с MedDRA: Сыпь, эритематозная сыпь, папулезная сыпь и эритематозно-папулезная сыпь; \*\* гриппозные симптомы включают следующие предпочтительные термины в соответствии с MedDRA: гриппоподобное заболевание, лихорадка и озноб. ◇ АЕ, проявившееся у одного и того же пациента, у пациента снижали дозу агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 до 0,003 мг/кг + nivo 360 мг q3w, и пациент продолжал лечение с продолжающимся подтвержденным PR.

**[0264]** Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаб является новой комбинацией иммуноонкологических средств с различными и комплементарными механизмами иммунной активации. Результаты по эффективности демонстрируют важный клинический эффект у пациентов как с PD-L1-отрицательным, так и положительным статусом. Все пациенты, у которых наблюдали ответы, продолжали лечение. У нескольких пациентов наблюдали быстрое наступление прогресса в ходе лечения: меланома, первая линия: ORR 64% (2 CR, 5 PR), DCR 91%, mTTR 1,7 mos; RCC, первая линия: ORR 46% (1 CR, 5 PR), DCR 85%, mTTR 1,9 mos; NSCLC, вторая линия (PD-L1-отрицательный): ORR 75% (1 CR, 2 PR), DCR 75%, mTTR 1,7 mos.

**[0265]** Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаб являются безопасными и переносимыми, и их можно вводить в обычном амбулаторном режиме. Случаи прекращения участия в исследовании из-за TRAE и связанные с лечением

случаи смерти отсутствовали. Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 не повышал риск развития irAE, ассоциированных с ниволумабом.

[0266] RP2D была установлена как агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 0,006 мг/кг и ниволумаб 360 мг, доставляемые внутривенно один раз каждые три недели.

### Пример 2

[0267] В настоящее время продолжается открытое исследование 1/2 фазы, в рамках которого изучают агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 в комбинации с ниволумабом у пациентов с распространенными формами рака, включая меланому, почечно-клеточную карциному (RCC), немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), трижды негативный рак молочной железы (TNBC) и уротелиальную карциному (UC). Монотерапия агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает повышение пролиферации новых CD8<sup>+</sup> Т-клеток в опухолях и повышение уровня экспрессии PD-1 и PD-L1 на поверхности клеток, демонстрируя потенциально синергический механизм с терапией антителом к PD-1.

[0268] В ходе P1 с повышением дозы пациенты получали 0,003 мг/кг, 0,006 мг/кг или 0,009 мг/кг агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в комбинации с 240 мг или 360 мг ниволумаба, вводимых внутривенно в амбулаторном режиме один раз каждые две или три недели. В ходе P2 расширения числа пациентов, получающих препарат в дозе, определенной в ходе фазы повышения дозы, RP2D 0,006 мг/кг агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в комбинации с 360 мг ниволумаба вводили одновременно один раз каждые три недели. Ответ оценивали каждые восемь недель согласно RECIST v1.1. Парные образцы опухоли оценивали на предмет изменений относительно исходного уровня в популяциях иммунных клеток, экспрессии генов и репертуара Т-клеточных рецептор. Исходный уровень экспрессии белка PD-L1 в опухоли оценивали с помощью ИHC-анализа с применением антитела к PD-L1 (28-8).

[0269] Для оценки безопасности подходили сто шестьдесят два пациента (P1, n=38; P2, n=124). Наиболее распространенными связанными с лечением нежелательными явлениями (TRAE) всех степеней при RP2D (>25%) у пациентов были гриппозные симптомы (63%), утомляемость (39%), сыпь (38%) и зуд (30%). TRAE 3+ степени при RP2D составляли 11%. Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за TRAE; и при любой дозе связанные с лечением случаи смерти отсутствовали.

[0270] Всего шестьдесят не проходивших иммуноонкологическое (IO) лечение пациентов на IV стадии (P1, n=30; P2, n=30) подходили для оценки эффективности ( $\geq 1$  сканирование) (двадцать три пациента с меланомой, двадцать четыре с RCC, шесть с

NSCLC, четыре с UC и три с TNBC). Двадцать два из тридцати пациентов в P2 проходили только одно сканирование.

**[0271]** Общая доля пациентов с объективным ответом (CR+PR) и DCR (CR+PR+SD) среди двадцати трех пациентов с меланомой (1L) составляли 52% и 78%. У восемнадцати из двадцати трех пациентов с MEL PD-L1-статус был известен. Общая доля пациентов с объективным ответом составляла 5/9 (56%) для PD-L1(+) пациентов и 4/9 (44%) для PD-L1(-) пациентов с заболеванием на исходном уровне. Общая доля пациентов с объективным ответом и DCR среди двадцати четырех пациентов с RCC (1L) составляли 54% и 79% соответственно. У двадцати из двадцати четырех пациентов с RCC PD-L1-статус был известен. Общая доля пациентов с объективным ответом составляла 4/7 (57%) для PD-L1(+) пациентов и 7/13 (54%) для PD-L1(-) пациентов. Общая доля пациентов с объективным ответом и DCR среди шести пациентов с NSCLC (1-2L) составляла 50% и 67% соответственно. У пяти из шести пациентов PD-L1-статус был известен. Общая доля пациентов с объективным ответом составляла 3/5 (60%) среди PD-L1(-) пациентов. Общая доля пациентов с объективным ответом и DCR среди четырех пациентов с UC (1L) составляла 75% и 100% соответственно. Общая доля пациентов с объективным ответом и DCR среди трех пациентов с TNBC (1-2L) составляла 33%.

**[0272]** У шестидесяти подходящих для оценки пациентов тридцать два из тридцати двух ответов продолжают (от 0,3+ до 12,0+ месяцев), причем сорок пять из шестидесяти пациентов все еще проходят лечение.

**[0273]** Комбинированная терапия агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумабом хорошо переносилась, без случаев прекращения участия в исследовании из-за связанных с лечением нежелательных явлений (TRAE). Предварительные данные по эффективности демонстрируют обнадеживающие ORR/DCR, причем ответы наблюдали для пяти из пяти типов опухолей.

### Пример 3

**[0274]** У пациентов с меланомой низкие уровни инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и низкий уровень/отсутствие экспрессии PD-L1 ограничивают ответ на терапию антителом к PD-1/антителом к PD-L1. Монотерапия с применением агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 (цитокин со смещенной в сторону IL-2R $\beta$ γ активностью) стимулирует пролиферацию и повышение числа лимфоцитов в крови и опухоли и обеспечивает повышение уровня экспрессии PD-1/PD-L1. В этом примере представлены данные по влиянию агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба на иммунную систему в целом и локальное микроокружение опухоли.

**[0275]** Дизайн исследования

[0276] В продолжающееся клиническое испытание был включен сорок один пациент с местнораспространенной или метастатической солидной меланомой (с известным BRAF-статусом), с измеряемыми проявлениями заболевания согласно RECIST v1.1, баллом ECOG PS 0–1, адекватной функцией органов и наличием свежих биоптатов и архивных образцов ткани. Субъектам вводили 0,006 мг/кг веса тела агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 один раз каждые три недели и ниволумаб в постоянной дозе 360 мг один раз каждые три недели в качестве терапии первой линии.

[0277] Первичные конечные точки включают безопасность и переносимость согласно СТСАЕv4.03; долю пациентов с объективным ответом (ORR) согласно RECIST v1.1, оцениваемый один раз приблизительно каждые восемь недель; и эффективность, определяемую как число пациентов по меньшей мере с одним последующим сканированием. Вторичные конечные точки включают BOR, продолжительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессирования (PFS), процент пациентов с клиническим улучшением, mTTR, общую выживаемость (OS) и фармакокинетические (PK) данные. Кроме того, конечные точки по биомаркерам дополнительно включали абсолютное число лимфоцитов, число эозинофилов и иммунофенотипирование элементов крови. Когда это было клинически осуществимо, у пациентов брали биоптаты на исходном уровне и в процессе лечения (на третьей неделе).

**Таблица 5.** Индивидуальные данные пациента и характеристики заболевания.

	<b>Всего (n=41)</b>
<b>Пол</b>	
Женщины	17 (41,5%)
Мужчины	24 (58,5%)
<b>Возраст (лет)</b>	
Медиана (диапазон)	63 (22-80)
<b>Функциональный статус по шкале ECOG</b>	
0	32 (78,0%)
1	9 (22,0%)
<b>PD-L1-статус*</b>	
Положительный $\geq 1\%$	21 (51,2%)
Отрицательный $< 1\%$	15 (36,6%)
Неизвестно	5 (12,2)

<b>BRAF-статус</b>	
Мутантный (V600E, V600K)	15 (36,6%)
Дикого типа	25 (61,0%)
Неизвестно	1 (2,4%)
<b>LDH‡</b>	
Нормальный	29 (70,7%)
Повышенная >ULN#	12 (29,3%)
<b>Стадия (7-е издание AJCC)</b>	
M0	0 (0%)
M1a	6 (14,6%)
M1b	18 (43,9%)
M1c	17 (41%)
<b>Метастазы в печени</b>	
Да	11 (26,8%)
Нет	30 (73,2%)

Индивидуальные данные в группе оценки биомаркеров являются репрезентативными для всей популяции; \*PD-L1-статус определяли с помощью 28-8-диагностики свежих или архивных образцов опухоли или сообщался исследователем; ‡На основе максимального значения до введения дозы; # 8 пациентов с >2× ULN и 4 пациента с > 3× ULN

[0278] Все пациенты были подходящими для оценки на основе анализа клеток крови, причем тридцать восемь пациентов подходят для оценки эффективности (≥1 сканирование в ходе последующего наблюдения). Биоптаты опухоли анализировали с применением многоспектральной ИНС, анализа экспрессии генов и секвенирования TCR. Для оценки в отношении клеток крови применяли проточную цитометрию и анализ крови. Экспрессию PD-L1 оценивали с применением анализа DAKO 28-8 PharmDx.

[0279] Результаты

[0280] Из 38 подходящих для оценки пациентов, которых лечили комбинацией агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба, у 12 субъектов (32%) наблюдали 100% уменьшение целевых очагов поражения и у 9 субъектов (24%) наблюдали полные ответы (фиг. 7). Частота контроля заболевания (DCR; полный ответ (CR) + частичный ответ (PR) + стабилизация заболевания (SD)) составляла 76% (29/38). В случае субъектов с PD-L1-отрицательными опухолями наблюдали по меньшей мере долю пациентов с частичным ответом 43% (6/14); и у 68% (13/19) субъектов с PD-L1-

положительными опухолями наблюдали по меньшей мере частичный ответ (20% (1/5)), у субъектов с опухолью, PD-L1-статус которой неизвестен, наблюдали 100% уменьшение размера целевого очага поражения). Кроме того, у 45% (5/11) субъектов с уровнями LDH, превышающими или равными двукратной ULN, наблюдали по меньшей мере частичный ответ, как и у 50% (5/10) субъектов с метастазами в печени. Наблюдали высокий уровень соответствия между независимой центральной оценкой в слепом режиме (BICR) (ORR 50% (19/38)) и проведенной исследователем радиологической экспертизой (ORR 53% (20/38)).

**[0281]** Медианное время до развития ответа составляло 2 месяца, причем медианное время последующего наблюдения составляло 7,2 месяца (фиг. 8). Медианная продолжительность ответа еще не была достигнута (2,6, 16,6+), и доля пациентов, у которых все еще наблюдали ответ, составляла 17 (85%). Медианное процентное уменьшение относительно исходного уровня составляло -50%.

**[0282]** Комбинация ниволумаба и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 хорошо переносилась, и ее можно вводить в амбулаторных условиях. Профиль переносимости в когорте с меланомой согласуется с таковым общей популяции в исследовании. Связанные с цитокинами АЕ 3 степени или выше отсутствовали, и при непрерывном введении дозы имела место сниженная частота наблюдаемых АЕ. Частота связанных с цитокинами АЕ снижалась с последующими циклами лечения, причем все из них были низкой степени тяжести. АЕ легко поддавались лечению с применением нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) и безрецептурных (ОТС) лекарственных препаратов. Отсрочки введения дозы или снижения дозы не требовались, и ни один из субъектов не прекратил участие в исследовании из-за связанных с цитокинами АЕ. Рекомендации по восполнению дефицита воды были эффективными, и ни у одного из субъектов не наблюдали гипотонию 3 степени или выше. Структура агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 как пролекарства обеспечивает низкую частоту связанных с цитокинами АЕ по сравнению с таковой в случае IL-2 в высоких дозах.

#### **[0283]** Биомаркеры

**[0284]** Активация сигнального пути с участием рецептора IL-2 была продемонстрирована различными способами: анализ лимфоцитов крови, иммунофенотипирование лимфоцитов крови с помощью проточной цитометрии, цитологический анализ биоптата опухоли с применением методов на основе иммунофлуоресценции и ИНС, анализ экспрессии в биоптате опухоли с применением EdgeSeq и анализ репертуара TCR с применением immunoSEQ. Схематическое представление биомаркерной методики приведено на фиг. 9. У всех пациентов оценивали

абсолютное число лимфоцитов во всех циклах. Кровь для проточной цитометрии и биоптат опухоли брали у примерно 10 пациентов на один тип опухоли в цикле 1.

**[0285]** Переход агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в качестве пролекарства в форму лекарственного средства коррелирует с числом лимфоцитов в крови (фигуры. 10А-10В). Из агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в качестве пролекарства активный цитокин (АС) высвобождается с течением времени. К дням 2-4 после введения пиковый уровень АС агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 совпадает с временной лимфопенией (фигуры. 10А-10В). К дням 8-10 наблюдают временный лимфоцитоз и присутствие пролиферирующих (Ki67+) клеток [не показано], когда АС агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 выводится из кровотока (фигуры. 10А-10В). Эффекты в отношении лимфоцитов обусловлены агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122, поскольку такие эффекты наблюдались при монотерапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 (фиг. 10А), с небольшим вкладом ниволумаба (фиг. 10В).

**[0286]** Также наблюдали, что агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 обуславливает непрерывную мобилизацию лимфоцитов после каждого цикла, как в качестве монотерапии (фиг. 11А), так и в комбинации с ниволумабом (фиг. 11В). Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает быструю активацию иммунной системы. Эффект в виде мобилизации лимфоцитов согласуется с последовательными циклами лечения и поддерживается на протяжении последовательных циклов лечения. Эти эффекты в отношении лимфоцитов обусловлены агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122, поскольку такие эффекты наблюдались при монотерапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 (фиг. 11А), с небольшим вкладом ниволумаба (фиг. 11В).

**[0287]** С помощью иммунологического мониторинга крови была выявлена явная активация сигнального пути с участием IL-2 после введения агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба. Число лимфоцитов повышалось в девять раз (N=41) относительно самого низкого уровня, достигая своего пика через семь дней после введения дозы. Число лимфоцитов поддерживало такую интенсивность повышения после каждого цикла. Доля пролиферирующих (Ki67+, N=12) CD4+, CD8+ и NK-клеток повышалась в тринадцать раз, двадцать раз и шесть раз относительно исходного уровня соответственно. О подобной иммунной активации сообщалось в случае агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в качестве монотерапии (в восемь раз, восемь раз и семь раз относительно исходного уровня соответственно). У иммунных клеток наблюдался характерный для антиген-стимулированных клеток фенотип с уровнем

экспрессии HLA-DR на поверхности CD4+, CD8+ и NK-клеток, повышенным в три раза, два раза и шесть раз относительно исходного уровня соответственно (фиг. 12A; данные по NK-клеткам не показаны). Уровни ICOS повышались в три раза на поверхности CD4+ Т-клеток и в два раза на поверхности CD8+ Т-клеток (фиг. 12B). Повышение ICOS также наблюдали после монотерапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 (данные не показаны).

**[0288]** В серии биоптатов опухолей (n=12) были продемонстрированы локальные эффекты в отношении микроокружения опухоли, включая повышенный уровень экспрессии PD-L1 в опухоли (PD-L1-статус у пациентов менялся с отрицательного на положительный) (фигуры. 13A-13B), повышенное общее число инфильтрирующих опухоль CD8 клеток (фиг. 13C) и увеличенную долю пролиферирующих клеток, причем все из перечисленного в диапазоне от шести до семнадцати раз выше относительно исходного уровня (данные не показаны). Имело место надлежащее соответствие между результатами из методов на основе иммунофлуоресценции и ИHC-способов.

**[0289]** Комбинация агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба стимулирует благоприятные изменения противоопухолевой экспрессии генов и снижение количества антигена в опухоли. На фиг. 14A представлена вулканная диаграмма дифференциальной экспрессии в процессе лечения в сравнении с таковой до лечения. После лечения, с помощью анализов внутриопухолевой экспрессии генов были показаны повышения в отношении сетей, ассоциированных с механизмом действия агониста со смещенной активностью в отношении CD-122, включая индукцию профиля экспрессии гена интерферона II типа. Было обнаружено, что уровень экспрессии генов, кодирующих рецепторы активации клеток и коингибирующие рецепторы (фиг. 14B; 4-1BB, CD86, PD-1 и LAG3), и генов, кодирующих белки с цитотоксическими эффекторными функциями (фиг. 14C; перфорин, гранзим и IFN $\gamma$ ), повышается относительно исходного уровня к неделе 3. Кроме того, было обнаружено, что уровень экспрессии опухолевого антигена клеток меланомы SLC7A5 снижался относительно исходного уровня к неделе 3 (фиг. 14D). К неделе 3 наблюдали незначительное различие в экспрессии Th2/TH17- и ингибирующих цитокинов (IL17A, RORC, IL4, GATA3 и TGFB1) относительно исходного уровня, или вовсе ее не наблюдали (фиг. 14E).

**[0290]** Комбинация агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба обеспечивает привлечение новых клонов Т-клеток в микроокружение опухоли. На фиг. 15 показано распределение TCR-клонов в начале исследования и к неделе 3 для выбранного пациента. Для всех пациентов было продемонстрировано наличие новых клонов к неделе 3, которые отсутствовали в начале исследования. Эти результаты

указывают на то, что комбинированная терапия стимулирует примирование новых клеток и миграцию Т-клеток. Кроме того, наблюдали корреляцию между исходным уровнем инфильтрирующих опухоль CD-8 лимфоцитов и экспрессией PD-L1 при наилучшем общем ответе.

[0291] На фиг. 16 показана корреляция между исходным уровнем инфильтрирующих опухоль CD8<sup>+</sup> лимфоцитов и экспрессией PD-L1 при наилучшем общем ответе среди пациентов с меланомой после лечения первой линии с помощью комбинированной терапии, предусматривающей агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаб. Кружками обозначен полный ответ (CR), квадратами обозначен частичный ответ (PR), треугольниками обозначена стабилизация заболевания (SD) и звездочками обозначено прогрессирование заболевания (PD). Биоптаты опухолей на исходном уровне оценивали с помощью иммуногистохимического исследования на предмет числа CD8 клеток (N=26) и экспрессии PD-L1 (N=26) с применением способа с использованием 28-8 или мутационной нагрузки опухоли (TMB, N=12) с применением способа определения TMB от Foundation. У 42% (5/13) пациентов с низким исходным уровнем TIL наблюдали ORR (CR или PR) и у 54% (7/13) субъектов с низким исходным уровнем TIL наблюдали DCR (CR, PR или SD). TMB оценивали для двенадцати пациентов без явной корреляции между TMB и уменьшением размера опухоли (данные не показаны).

[0292] Явная активация сигнального пути с участием IL-2 была продемонстрирована повышением абсолютного числа лимфоцитов, с активированными и пролиферирующими CD4, CD8 и NK-клетками в крови. В серии биоптатов опухолей были продемонстрированы благоприятные эффекты в отношении микроокружения опухоли, включая повышенный уровень экспрессии PD-L1, повышенное общее число и число пролиферирующих инфильтрирующих опухоль CD8 клеток и повышенный уровень экспрессии генных сетей, ассоциированных с инфильтрацией Т-клеток и уничтожением опухолей. Анализ репертуара TCR позволяет продемонстрировать наличие впервые осуществивших миграцию клональных инфильтратов после лечения агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумабом. Исходя из этих данных можно сделать вывод, что агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 является сильным агонистом сигнального пути с участием IL-2, и вместе с ниволумабом стимулирует системную и локальную иммунную активацию для обеспечения значимого клинического эффекта. В дальнейшем будет проведено международное клиническое испытание 3 фазы агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба в сравнении с ниволумабом (1:1) с участием не проходивших лечение пациентов с распространенной меланомой.

## Пример 4

**[0293]** Стандартная терапия не подвергавшейся лечению неоперабельной или метастатической MEL включает иммунотерапию с воздействием на контрольные точки, включая ниволумаб. Однако у вплоть до 55% пациентов не наблюдается ответ на ниволумаб. IL-2 представляет собой цитокин, который был одобрен в качестве противораковой терапии и продемонстрировал плейотропные эффекты в отношении иммунной системы. Агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 был разработан для обеспечения устойчивой передачи сигналов через  $\beta\gamma$ -рецептор IL-2 для предпочтительной активации и размножения эффекторных CD8<sup>+</sup> Т и NK-клеток вместо регуляторных Т-клеток (Hurwitz ME et al. ASCO GU 2017). В клиническом испытании 1 фазы монотерапия агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 переносилась хорошо (Hurwitz ME et al. ASCO GU 2017). В фазе расширения числа пациентов, получающих препарат в дозе, определенной в ходе фазы повышения дозы, фазы 1/2 клинического испытания PIVOT-02, агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаб также хорошо переносились в рекомендуемой дозе для 2 фазы (RP2D; агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 0,006 мг/кг IV один раз каждые три недели и ниволумаб 360 мг IV один раз каждые три недели), и среди множества пациентов с меланомой, проходящих терапию первой линии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумабом при RP2D, достигалась общая доля пациентов с объективным ответом (ORR) 85% и частота контроля заболевания 71% (Diab A et al. ASCO 2018). В данном документе авторами настоящего изобретения представлен дизайн первого клинического испытания 3 фазы в рамках программы клинических исследований агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба.

**[0294]** Способы

**[0295]** Целью этого рандомизированного открытого исследования фазы 3 является оценка эффективности, безопасности и переносимости агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумаба. Подходящими для участия в исследовании являются субъекты в возрасте по меньшей мере 12 лет, с гистологически подтвержденной меланомой на III стадии или IV стадии и функциональным статусом по шкале ECOG (PS)  $\leq 1$  или PS по шкале Lansky  $\geq 80\%$ . Субъекты не подходят для участия в исследовании, если у них наблюдаются активные метастазы в головном мозге или мозговых оболочках, увеальная меланома или рецидив в пределах 6 месяцев после завершения адьювантной терапии. Субъекты будут стратифицированы по PD-L1-статусу, статусу по мутации в BRAF и любой M0/M1 (0) в сравнении с любой M1 (1). Субъекты будут рандомизированы в соответствии с получением агониста со смещенной активностью в

отношении CD-122 и ниволумаба RP2D или ниволумаба 360 мг IV один раз каждые три недели вплоть до 24 месяцев, прогрессированием по RECIST 1.1 или неприемлемой токсичностью (оценка для N = 764). Первичные конечные точки представляют собой ORR и выживаемость без прогрессирования (PFS) по независимой центральной оценке в слепом режиме (BICR) и общую выживаемость (OS). Вторичные конечные точки включают ORR и PFS по оценке исследователя и BICR в популяции оценки биомаркеров, OS в популяции оценки биомаркеров и безопасность. Дополнительные конечные точки включают фармакокинетические параметры и оценку качества жизни.

#### Пример 5

[0296] В продолжающемся на данный момент исследовании субъектам с распространенной и/или метастатической уротелиальной карциномой (UC) вводили 0,006 мг/кг агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 внутривенно и 360 мг ниволумаба внутривенно один раз каждые три недели в качестве терапии первой линии. Субъекты либо не подходили для получения терапии первой линии цисплатином, либо отказались от стандартной терапии. Ответы оценивали каждые восемь недель. Парные образцы крови и биоптаты опухолей оценивали в отношении биомаркеров, включая экспрессию PD-L1 (оцениваемую с помощью Dako 28-8 PharmaDx IHC), где PD-L1-положительный статус определен как  $\geq 1\%$  окрашивание опухолевых клеток.

[0297] Тридцать четыре субъекта получали одну или несколько доз средства для лечения (не подходящие для получения цисплатина [n=22]; отказавшиеся от SOC [n=12]). Медианный возраст субъекты составляет 70. Из тридцати четырех субъектов, двадцать три подходили для оценки эффективности (согласно протоколу определены как проходящие одно или несколько сканирований после лечения), семь ожидали решения по сканированию, один субъект был исключен, поскольку не подходил для участия в исследовании (отсутствовал целевой очаг поражения), и три субъекта прекратили участие в исследовании до первого сканирования. Пороговые значения для эффективности были превышены во всех когортах субъектов с распространенной/метастатической UC, проходящих терапию первой линии, согласно предустановленному анализу доли пациентов с объективным ответом (ORR) по Fleming. В популяции, подходящей для оценки эффективности, общая ORR составляла 48% (11/23; 95% CI 27 – 69%), с 17% долей пациентов с CR (4/23) и 70% (16/23) DCR. ORR составляла 50% у субъектов с PD-L1-отрицательным статусом (5/10; 95% CI 19 – 81%) и 56% у субъектов с PD-L1-положительным статусом (5/9; 95% CI 21 – 86%). У четырех подходящих для оценки эффективности субъектов PD-L1-статус был неизвестен. Наиболее распространенными связанными с лечением нежелательными явлениями (TRAE; >30%) были утомляемость

(59%), лихорадка (38%), озноб (32%) и гриппозные симптомы (32%). TRAE 3 степени или выше проявились у 18% субъектов и 8,8% субъектов прекратили участие в исследовании из-за TRAE. TRAE 4 степени или 5 степени не проявлялись. Для двадцати двух субъектов имелись доступные результаты по PD-L1 на исходном уровне (PD-L1-положительный [n=11]; PD-L1-отрицательный [n=11]). Для десяти из одиннадцати PD-L1-отрицательных образцов на исходном уровне имелись парные биоптаты для недели 3. Из них для 6/10 (60%) PD-L1-статус менялся на положительный к неделе 3.

**[0298]** Для комбинированной терапии агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122 и ниволумабом был показан обнадеживающий клинический эффект, включающий полные ответы, и приемлемый предварительный профиль безопасности у субъектов с распространенной/метастатической УС. Эффективность, по-видимому, не зависит от PD-L1-статуса, причем ORR является аналогичной для PD-L1-отрицательных и PD-L1-положительных опухолей.

**[0299]** Вышеприведенное описание конкретных вариантов осуществления достаточно полно раскрывает общий характер настоящего изобретения, чтобы другие лица могли, с использованием знаний в данной области, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные варианты осуществления без излишнего проведения экспериментов, без отклонения от общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, подразумевается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления, основываясь на идеях и рекомендациях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что используемые в настоящем документе формулировки или терминология приведены в целях описания, а не ограничения, так что терминология или формулировки настоящего описания должны толковаться специалистом в данной области в свете идей и рекомендаций по настоящему изобретению.

**[0300]** Другие варианты осуществления настоящего изобретения будут понятны специалистам в данной области при рассмотрении настоящего описания и осуществлении на практике раскрытого в настоящем документе изобретения. Подразумевается, что настоящее описание и примеры будут рассматриваться исключительно как иллюстративные, причем истинные объем и сущность настоящего изобретения определены нижеприведенной формулой изобретения.

**[0301]** Все публикации, патенты и заявки на патенты, раскрытые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

**[0302]** По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 62/582174, поданной 6 ноября 2017 года, № 62/629481, поданной 12 февраля 2018 года, и № 62/712814, поданной 31 июля 2018 года, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Композиция, содержащая антитело, которое специфически связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1 («антитело к PD-1») для применения в лечении субъекта, страдающего от опухоли, в комбинации с агонистом со смещенной активностью в отношении CD-122.

2. Композиция для применения по п. 1, где агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 предусматривает белок интерлейкин-2 (IL-2), конъюгированный с полимером.

3. Композиция для применения по п. 1 или п. 2, где опухоль происходит из меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), рака уротелия (UC), рака молочной железы или любой их комбинации.

4. Композиция для применения по любому из пп. 1-3, где агонист со смещенной активностью в отношении CD-122:

(a) взаимодействует с  $\beta\gamma$ -рецептором интерлейкина-2 (IL-2R $\beta\gamma$ ) на поверхности клетки;

(b) взаимодействует с IL-2R $\beta\gamma$  на поверхности клетки сильнее, чем агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 взаимодействует с IL-2R $\alpha\beta\gamma$  на поверхности клетки;

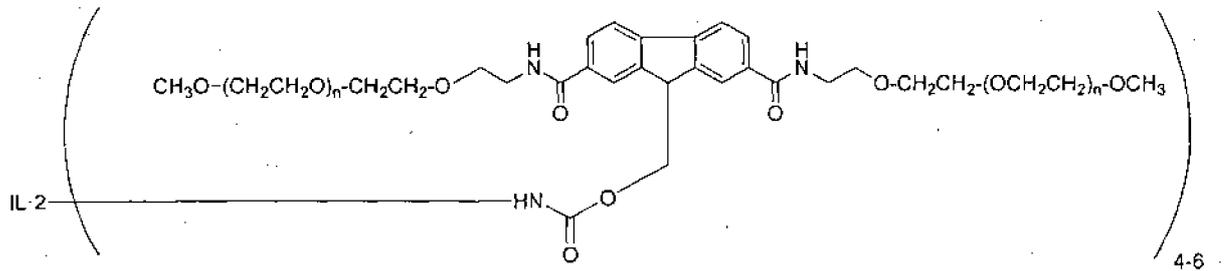
(c) стимулирует клональное размножение NK-клеток, CD8<sup>+</sup> клеток, CD4<sup>+</sup> хелперных T-клеток или любой их комбинации;

(d) не стимулирует клональное размножение CD4<sup>+</sup> клеток Treg; или

(e) предусматривает любую комбинацию (a)-(d).

5. Композиция для применения по п. 4, где клетка выбрана из группы, состоящей из естественной клетки-киллера (NK), CD4<sup>+</sup> клетки, CD8<sup>+</sup> клетки и любой их комбинации.

6. Композиция для применения по любому из пп. 1-5, где агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 характеризуется следующей формулой:



Формула (I).

7. Композиция для применения по любому из пп. 1-6, где введение агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 обеспечивает:

(a) повышение пролиферации инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) в опухоли по сравнению с пролиферацией TIL в опухоли до введения;

(b) повышение уровня экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток у субъекта по сравнению с уровнем экспрессии PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток до введения; или

(c) как (a), так и (b).

8. Композиция для применения по любому из пп. 1-7, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб.

9. Композиция для применения по любому из пп. 1-8, где антитело к PD-1 вводится в постоянной дозе по меньшей мере приблизительно 200, по меньшей мере приблизительно 220, по меньшей мере приблизительно 240, по меньшей мере приблизительно 260, по меньшей мере приблизительно 280, по меньшей мере приблизительно 300, по меньшей мере приблизительно 320, по меньшей мере приблизительно 340, по меньшей мере приблизительно 360, по меньшей мере приблизительно 380, по меньшей мере приблизительно 400, по меньшей мере приблизительно 420, по меньшей мере приблизительно 440, по меньшей мере приблизительно 460, по меньшей мере приблизительно 480, по меньшей мере приблизительно 500 или по меньшей мере приблизительно 550 мг один раз приблизительно каждые 1, 2, 3 или 4 недели.

10. Композиция для применения по любому из пп. 1-9, где агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводится в дозе, находящейся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,0001 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг веса тела, один раз приблизительно каждые 1, 2, 3 или 4 недели.

11. Композиция для применения по любому из пп. 1-10, где антитело к PD-1 вводится в дозе приблизительно 360 мг каждые 3 недели и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводится в дозе приблизительно 0,006 мг/кг веса тела приблизительно каждые 3 недели.

12. Композиция для применения по любому из пп. 1-11, где

(a) антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 вводятся одновременно в виде отдельных композиций или

(b) антитело к PD-1 и агонист со смещенной активностью в отношении CD-122 смешаны в виде единой композиции для одновременного введения.

13. Композиция для применения по любому из пп. 1-12, где опухоль содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как одно, так и другое.

14. Композиция для применения по любому из пп. 1-13, где субъект получил по меньшей мере одно предшествующее химиотерапевтическое лечение.

15. Набор для лечения страдающего от рака субъекта, причем набор содержит:

(a) дозировку антитела к PD-1 в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг;

(b) дозировку агониста со смещенной активностью в отношении CD-122 в диапазоне от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 0,1 мг;

(c) инструкции по введению субъекту антитела к PD-1 и агониста со смещенной активностью в отношении CD-122.