(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092450 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.31

(22) Дата подачи заявки
2014.09.18

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

(54) КОМБИНИРОВАНИЕ ANTI-LAG-3-АНТИТЕЛ И АНТИ-PD-1-АНТИТЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

(31) **61/880,606; 62/014,471**
(32) **2013.09.20; 2014.06.19**
(33) **US**
(62) **201690617; 2014.09.18**

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Корман Алан Дж., Лонберг Нилс, Фонтана Дэвид Дж., Гутиеррез Андрес А., Селби Марк Дж., Льюис Кэтрин Е. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Обеспечены способы клинического лечения опухолей (например, солидных опухолей поздней стадии) с использованием анти-LAG-3-антитела в комбинации с анти-PD-1-антителом.

202092450 A2

202092450 A2

КОМБИНИРОВАНИЕ ANTI-LAG-3-АНТИТЕЛ И АНТИ-PD-1-АНТИТЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 61/880,606, поданной 20 сентября 2013 г., и предварительной заявке США 62/014,471, поданной 19 июня 2014 г. Содержания любых патентов, патентных заявок и ссылки по всему описанию включены в данное описание посредством отсылки во всей их полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3; CD223) представляет собой трансмембранный белок типа I, который экспрессируется на клеточной поверхности активированных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток и подмножеств NK- и дендритных клеток (Triebel F, et *al.*, *J. Exp. Med.* 1990; 171:1393-1405; Workman CJ, *et al.*, *J. Immunol.* 2009; 182(4):1885-91). LAG-3 тесно связан с CD4, который является корецептором для активации хелперных Т-клеток. Обе молекулы имеют 4 внеклеточных Ig-подобных домена и для их функциональной активности необходимо связывание с их лигандом, главным комплексом гистосовместимости (MHC) класса II. В отличие от CD4, LAG-3 экспрессируется только на клеточной поверхности активированных Т-клеток, и его высвобождение от клеточной поверхности прекращает передачу сигналов с помощью LAG-3. LAG-3 также может быть найден в виде растворимого белка, но он не связывается с MHC класса II, и его функция неизвестна.

Сообщалось, что LAG-3 играет важную роль в стимулировании активности регуляторных Т-клеток (regulatory T cell (Treg)) и в негативной регуляции активации и пролиферации Т-клеток (Workman CJ, *et al.*, *J. Immunol.* 2005; 174:688-695). Как природные, так и индуцированные Treg экспрессируют увеличенное количество LAG-3, которое необходимо для их максимальной супрессивной функции (Camisaschi C, *et al.*, *J. Immunol.* 2010; 184:6545-6551 and Huang CT, *et al.*, *Immunity*. 2004; 21:503–513). Более того, эктопическая экспрессия LAG-3 на эффекторных $CD4^+$ Т-клетках снижает их способность к пролиферации и обеспечивает их регуляторную активность относительно посторонних Т-клеток (Huang CT, *et al.*, *Immunity*. 2004; 21:503-513). Недавние исследования также показали, что высокий уровень экспрессии LAG-3 на истощенных $CD8^+$ Т-клетках, специфических к вирусу лимфоцитарного хореоменингита (lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)), способствует их переходу в толерантное состояние и ограничивает опосредованные $CD8^+$ Т-клетками противоопухолевые ответы (Blackburn SD, *et al.*, *Nat. Immunol.* 2009; 10:29-37 and Grosso JF, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 2007; 117:3383-

3392). По сути, LAG-3 поддерживал толерантность к собственным и опухолевым антигенам с помощью прямого воздействия на $CD8^+$ Т-клетки в 2-х мышиных моделях (Grosso JF, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 2007; 117:3383-3392).

Однако, иммунная толерантность, наблюдаемая в условиях развития опухоли и рецидива опухоли, по-видимому, опосредуется коэкспрессией различных Т-клеточных негативных регуляторных рецепторов, а не только LAG-3. Данные, полученные на моделях хронических вирусных инфекций (Blackburn SD, *et al.*, *Nat. Immunol.* 2009; 10:29-37, Grosso JF, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 2007; 117:3383-3392, and Lyford-Pike S, *et al.*, *Cancer Res.* 2013;73(6):1733-41), нокаутных мышах (Woo SR, *et al.*, *Cancer Res.* 2012;72:917-927; Okazaki T, *et al., J. Exp Med.* 2011; 208:395-407, and Bettini M. *et al.*, *J. Immunol.* 2011;187:3493-3498), моделях рецидива опухоли (Goding SR, *et al.*, *J. Immunol.* 2013; 190(9):4899-4909) и, в более ограниченной степени, больных раком пациентах (Goding SR, *et al.*, *J. Immunol.* 2013; 190(9):4899-4909**,** Matsuzaki J, *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.*, U S A. 2010;107:7875-7880, and Gandhi MK, *et al.*, *Blood.* 2006;108:2280-2289), подтверждают модель, в которой Т-клетки, которые непрерывно подвергаются воздействию антигена, постепенно инактивируется через процесс, называемый "истощением." Истощенные Т-клетки характеризуются экспрессией Т-клеточных негативных регуляторных рецепторов, преимущественно, CTLA-4, PD-1 и LAG-3, действие которых заключается в ограничении способности клеток размножаться, вырабатывать цитокины и убивать клетки-мишени и/или в повышении активности Treg. Однако, сроки и последовательность экспрессии данных молекул в развитии и рецидивах опухолей не были полностью охарактеризованы.

Programmed Cell Death 1 (PD-1) представляет собой сигнальный рецептор клеточной поверхности, который играет важную роль в регуляции активации и толерантности Т-клеток (Keir ME, et al., *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677-704). Он является трансмембранным белком типа I и, вместе с BTLA, CTLA-4, ICOS и CD28, составляет семейство CD28 Т-клеточных костимуляторных рецепторов. PD-1 экспрессируется, главным образом, на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках (Dong H, *et al.*, *Nat Med.* 1999; 5:1365-1369). Он также экспрессируется на естественных киллерах-клетках (natural killer (NK)) (Terme M, *et al.*, *Cancer Res* 2011; 71:5393-5399). Связывание PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, приводит к фосфорилированию остатка тирозина в проксимальном внутриклеточном иммуннорецепторном тирозиновом ингибирующем домене с последующим привлечением фосфатазы SHP-2, что, в определенных условиях, приводит к понижающей регуляции активации Т-клеток.

Одна важная роль PD-1 заключается в способности ограничивать активность Т-клеток в периферических тканях во время воспалительного ответа на инфекцию, тем самым ограничивая развитие аутоиммунитета (Pardoll DM., *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252-264). Свидетельство такой негативной регулирующей роли исходит от установленного факта, что у PD-1-дефицитных мышей развиваются, наряду с кардиомиопатией, подобные волчанке аутоиммунные заболевания, включающие артрит и нефрит (Nishimura H, *et al.*, *Immunity*, 1999; 11:141-151; and Nishimura H, *et al.*, *Science*, 2001; 291:319-322). При наличии опухоли следствием этого является развитие иммунного сопротивления внутри микроокружения опухоли. PD-1 экспрессируется в большом количестве на опухоль-инфильтрующих лимфоцитах, и его лиганды позитивно регулируются на клеточной поверхности многих различных опухолей (Dong H, *et al.*, *Nat Med* 2002; 8:793-800). На нескольких мышиных моделях рака было показано, что связывание лиганда с PD-1 приводит к "уклонению" от иммунного ответа. Кроме того, блокада данного взаимодействия приводит к противоопухолевой активности (Topalian SL, *et a*l. *NEJM* 2012; 366(26):2443-2454; Hamid O, *et al.*, *NEJM* 2013; 369:134-144). Более того, было показано, что ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует мощную противоопухолевую активность в доклинических моделях (патенты США №№ 8,008,449 и 7,943,743).

Больные с метастатическими или рефрактерными солидными опухолями имеют очень плохой прогноз (Rosenberg SA, *et al.*, *Cancer immunotherapy в Cancer: Principles & Practice of Oncology* (Eds DeVita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA) 2011; 332-344 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA)). Несмотря на успехи в мультимодальной терапии, увеличения общей выживаемости в данной группе пациентов отмечалось только в ограниченном числе случаев. Соответственно, задачей настоящего изобретения является обеспечение улучшенных способов лечения пациентов с такими опухолями (например, рефрактерными солидными опухолями поздней стадии).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения опухолей у пациента - человека, в частности, солидных опухолей (например, рефрактерных солидных опухолей поздней стадии), включающим введение субъекту комбинации из антитела против LAG-3 (анти-LAG-3-антитела) и антитела против PD-1 (анти-PD-1-антитела), причем данную комбинацию вводят (или предназначают для введения) в соответствии с конкретной клинической схемой приема лекарственного средства (*m.e.* в определенном дозированном количестве и в соответствии с определенным графиком дозирования). В

одном варианте осуществления пациент - человек страдает от меланомы, немелкоклеточного рака легкого (non-small cell lung cancer (NSCLC), NSCLC), рака, имеющего отношение к вирусной инфекции, рака головы и шеи (head and neck cancer (HNC)) или аденокарциномы желудка.

Пример анти-LAG-3-антитела представляет собой BMS-986016, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в последовательностях с идентификационными номерами 1 и 2 (SEQ ID NO:1 и 2), соответственно, или его антиген-связывающие фрагменты и варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит определяющие комплементарность области (complementarity determining regions (CDR)) или вариабельные области (variable regions (VR)) тяжелой и легкой цепи антитела BMS-986016. Соответственно, в одном из вариантов осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи (heavy chain variable (VH)) BMS-986016, имеющей аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи (light chain variable (VL)) BMS-986016, имеющей аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:5. В другом варианте осуществления антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, показанные в SEQ ID NO:7, 8 и 9, соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, показанные в SEQ ID NO: 10, 11 и 12, соответственно. В другом варианте осуществления изобретения антитело имеет области VH и/или VL, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO:3 и/или SEQ ID NO:5, соответственно. В другом варианте осуществления изобретения антитело содержит области VH и/или VL, кодируемые последовательностями нуклеиновых кислот, показанными в SEQ ID NO:4 и/или SEQ ID NO:6, соответственно. В другом варианте осуществления антитело конкурирует за связывание с тем же эпитопом на LAG-3, что и вышеупомянутые антитела, и/или связывается с тем же эпитопом на LAG-3. В другом варианте осуществления изобретения антитело имеет по меньшей мере около 90% идентичности аминокислотной последовательности вариабельной области с вышеупомянутыми антителами (например, по меньшей мере около 90%, 95% или 99% идентичности вариабельной области с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:3 или SEQ ID NO:5).

Пример анти-PD-1-антитела представляет собой Nivolumab (также упоминается как "5C4" в публикации WO 2006/121168, также известно как BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности,

показанные в SEQ ID NOS: 17 и 18 соответственно, или его антиген-связывающие фрагменты и их варианты. В других вариантах осуществления антитело содержит CDR-области или VR-области тяжелой и легкой цепи от BMS-936558. Соответственно, в одном из вариантов осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH-области BMS-936558 с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL-области BMS-936558, имеющей аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:21. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:23, 24, и 25, соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NOS: 26, 27, и 28, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит области VH и/или VL, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO:19 и/или SEQ ID NO:21, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельные области тяжелой цепи (VH) и/или вариабельные области легкой цепи (VL), кодируемые последовательностями нуклеиновых кислот, показанными в SEQ ID NO:20 и/или SEQ ID NO:22, соответственно. В другом варианте осуществления изобретения антитело конкурирует за связывание с тем же эпитопом на PD-1, что и вышеупомянутые антитела, и/или связывается с тем же эпитопом на PD-1, что и вышеупомянутые антитела. В другом варианте осуществления изобретения антитело имеет по меньшей мере около 90% идентичности аминокислотной последовательности вариабельной области с вышеупомянутыми антителами (например, по меньшей мере около 90%, 95% или 99% идентичности вариабельной области с SEQ ID NO:19 или SEQ ID NO:21).

Соответственно, в одном из аспектов обеспечиваются способы лечения солидных опухолей (например, рефрактерные солидные опухоли поздней стадии) у пациента - человека, причем данные способы включают введение субъекту эффективного количества каждого из:

(a) анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5,

(b) анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и

домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21,

причем данный способ содержит по меньшей мере один цикл введения, где данный цикл составляет период из восьми недель, где для каждого из упомянутого по меньшей мере одного цикла четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в дозе 3, 20, 80 или 240 мг и четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в дозе 80 или 240 мг. В другом варианте осуществления четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в дозе около 0,03, 0,25, 1 или 3 мг/кг массы тела и четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в дозе 1 или 3 мг/кг массы тела.

В одном из вариантов осуществления анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело вводят в следующих дозах:

(a) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 80 мг анти-PD-1-антитела;

(b) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(c) 20 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(d) 80 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела; или

(e) 240 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела.

В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело вводят в следующих дозах:

(a) 0,03 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 1 мг/кг анти-PD-1-антитела;

(b) 0,03 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела;

(c) 0,25 мг/кг анти-LAG-3 антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела;

(d) 1 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела; или

(e) 3 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела.

В одном варианте осуществления дозу анти-LAG-3- и/или анти-PD-1-антитела рассчитывают на мг/кг массы тела. В другом варианте осуществления доза анти-LAG-3 и/или анти-PD-1-антитела представляет собой фиксированную дозу. В другом варианте осуществления используется промежуточная доза LAG-3 и/или PD-1. Например, LAG-3 можно вводить в дозе 0,4 мг/кг и PD-1 можно вводить в дозе 90 мг/кг. В другом варианте осуществления режимы дозировки регулируют так, чтобы обеспечить оптимальный желаемый ответ (например, эффективный ответ).

В другом варианте осуществления изобретения анти-PD-1-антитело вводят в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла. В другом варианте осуществления изобретения антитело анти-LAG-3 вводят в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла. В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело вводят до введения анти-LAG-3-антитела. В другом варианте

осуществления изобретения анти-PD-1-антитело вводят после введения анти-LAG-3-антитела. В другом варианте осуществления изобретения лечение состоит из до 12 циклов.

В одном из вариантов осуществления анти-PD-1-антитело и анти-LAG-3-антитело вводят в виде первой ("фронтальной") линии терапии (например, первичная или первая терапия). В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело и анти-LAG-3-антитело вводят в качестве второй линии терапии (например, после первичной терапии таким же или другим терапевтическим препаратом, включая терапию после рецидива и/или где первая терапия была безуспешной). Анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела могут быть введены субъекту любым подходящим способом. В одном из вариантов осуществления антитела составлены для внутривенного введения. В другом варианте осуществления антитела вводят одновременно (например, составлены вместе в виде одной композиции или для одновременного введения в виде отдельных композиций). Альтернативно, в другом варианте осуществления антитела вводят последовательно (например, в виде отдельных композиций). В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитело вводят в течение около 30 минут (например, в течение около 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20 или менее минут) до введения анти-PD-1-антитела.

Эффективность способов лечения, обеспеченных в настоящем изобретении, можно оценить с использованием любого подходящего средства. В одном варианте осуществления лечение производит по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера опухоли, уменьшения числа метастатических поражений в течение долгого времени, полного ответа, частичного ответа и стабильного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к наборам, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую анти-LAG-3-антитело, такое как BMS-986016, а также анти-PD-1-антитело, такое как BMS-936558, и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в способах, описанных в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления набор включает:

(a) дозу анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5;

(b) дозу анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21; а также

(c) инструкции по применению анти-LAG-3-антитела и анти-PD-1-антитела в способе по настоящему изобретению.

В другом аспекте обеспечивается анти-LAG-3-антитело, причем данное анти-LAG-3-антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, для совместного введения с анти-PD-1-антителом, содержащим домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21, по меньшей мере в одном цикле, причем для каждого цикла четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в дозе 3, 20, 80 или 240 мг и четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в дозе 80 или 240 мг. В другом варианте осуществления четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в дозе 0,03, 0,25, 1 или 3 мг/кг массы тела и четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в дозе 1 или 3 мг/кг массы тела.

В другом аспекте настоящего изобретения анти-PD-1-антитело в любом из вышеупомянутых вариантов осуществления заменяют или объединяют с анти-PD-L1- или анти-PD-L2-антителом. Следовательно, данное изобретение также включает способы, композиции и наборы для лечения опухолей у больных пациентов с использованием описанных выше клинически эффективных доз анти-LAG-3-антитела в сочетании с описанными выше клинически эффективными дозами анти-PD-1-антитела, где дозировка антитела PD-1 заменяется той же дозировкой анти-PD-L1- или анти-PD-L2-антитела.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На **фигуре 1** показано ингибирование роста опухоли *in vivo* с использованием комбинированной терапии анти-LAG-3-антитела и анти-PD-1-антитела в мышиной модели опухоли.

Фигуры 2A и 2B представляют собой схемы, иллюстрирующие части клинического испытания фазы I.

Фигура 3 представляет собой схему, иллюстрирующую, для клинического испытания, фазы обследования, терапии, клинического наблюдения и последующего наблюдения за выживаемостью.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Определения

Используемый в данном описании термин "субъект" или "пациент" относится к больному раком человеку (например, пациент, имеющий солидную опухоль поздней стадии, такую как рефрактерная солидная опухоль поздней стадии).

Используемый в данном описании термин "эффективное лечение" относится к лечению, производящему благоприятное воздействие, например, ослабление по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства. Благотворное воздействие может принимать форму улучшения по сравнению с исходным состоянием, то есть улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, сделанным до начала терапии в соответствии со способом. Благотворное воздействие может также принимать форму остановки, замедления, задерживания или стабилизации вредного прогрессирования маркера солидной опухоли. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение может, например, уменьшить боль у пациента, уменьшить размер и/или количество опухолевых поражений, может уменьшить или предотвратить метастазирование опухоли и/или может замедлить рост опухоли.

Термин "эффективное количество" относится к количеству агента, которое обеспечивает желаемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Данный результат может быть снижением, ослаблением, временным облегчением, уменьшением, задерживанием и/или облегчением одного или более признаков, симптомов или причин заболевания или любым другим желаемым изменением биологической системы. В отношении солидных опухолей, эффективное количество включает количество, достаточное для того, чтобы вызвать уменьшение размеров опухоли и/или уменьшить скорость роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или предотвратить или задержать другую нежелательную пролиферациию клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество, достаточное для того, чтобы задержать развитие опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество, достаточное для того, чтобы предотвратить или задержать рецидив опухоли. Эффективное количество можно вводить в один или несколько приемов. Эффективное

количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшать число раковых клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, тормозить, замедлять до некоторой степени и может остановить инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (т.е., замедлять до некоторой степени и может остановить метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или задерживать возникновение и/или рецидив опухоли и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или более из симптомов, связанных с раком. В одном примере "эффективное количество" означает количество анти-LAG-3-антитела и количество анти-PD-1-антитела, в сочетании, где клинически доказано, что оно влияет на существенное уменьшение рака или замедляет прогрессирование рака, такого как солидная опухоль поздней стадии. Используемые в настоящем описании термины "фиксированная доза", "постоянная доза" и "постоянная фиксированная доза" используются взаимозаменяемо и относятся к дозе, которая вводится пациенту без учета массы или площади поверхности тела (body surface area (BSA)) пациента. Фиксированная или единообразная доза, следовательно, не предусмотрена в виде мг/кг, а, скорее, как абсолютное количество агента (например, анти-LAG-3-антитела и/или анти-PD-1-антитела).

Используемый в данном описании термин "доза, основанная на площади поверхности тела (body surface area (BSA))," относится к дозе (например, анти-LAG-3-антитела и/или анти-PD-1-антитела), которая корректируется с учетом площади поверхности тела (BSA) отдельного субъекта. Основанная на BSA доза может быть предоставлена в виде мг/кг массы тела. Были опубликованы различные расчеты для определения BSA без прямого измерения, наиболее широко используемыми из которых является формула Du Bois (см. Du Bois D, Du Bois EF (Jun 1916) *Archives of Internal Medicine* 17 (6): 863-71; и Verbraecken, J. et al. (Apr 2006). *Metabolism — Clinical and Experimental* 55 (4): 515–24). Другие примеры формул BSA включают в себя формулу Мостеллер (Mosteller RD. *N Engl J Med*., 1987; 317:1098), формулу Хэйкока (Haycock GB, et al., *J Pediatr* 1978, 93:62-66), формулу Gehan and George (Gehan EA, George SL, *Cancer Chemother Rep* 1970, 54:225-235), формулу Бойда (Current, JD (1998), *The Internet Journal of Anesthesiology* **2** (2); and Boyd, Edith (1935), University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, No. x. London: Oxford University Press), формулу Фудзимото (Fujimoto S, *et al*., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50), формулу Такахира (Fujimoto S, *et al*., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50)) и формулу Шлиха (Schlich E, *et al*., Ernährungs Umschau 2010;57:178-183.

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один антиген-связывающий участок, полученный из антитела (например, VH/VL-область или Fv или CDR). Антитела включают известные формы антител. Например, антитело может быть антителом человека, гуманизированным антителом, биспецифическим антителом или химерным антителом. Антитело может также представлять собой Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, Affibody®, нанотело или доменное антитело. Антитело также может быть любым из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD и IgE. Антитело может быть природным антителом или может представлять собой антитело, которое было изменено (например, путем мутации, делеции, замены, конъюгации с фрагментом не антитела). Например, антитело может включать одну или более инвариантных аминокислот (по сравнению с природным антителом), которая изменяет свойство (например, функциональное свойство) антитела. Например, в данной области техники известны такие многочисленные изменения, которые влияют, например, на период полувыведения, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин антитело включает также искусственные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один антиген-связывающий сайт, происходящий из антитела.

Термин "LAG-3" относится к гену активации лимфоцитов 3 (Lymphocyte Activation Gene-3). Термин "LAG-3" включает в себя варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. Например, антитела, специфичные для человеческого белка LAG-3, могут в некоторых случаях перекрестно реагировать с белком LAG-3 от вида, отличного от человеческого вида. В других вариантах осуществления антитела, специфичные для человеческого белка LAG-3, могут быть полностью специфичными для человеческого белка LAG-3 и не могут демонстрировать видовую или другие виды перекрестной реактивности или могут перекрестно реагировать с LAG-3 от некоторых других видов, но не от всех других видов (например, перекрестно реагируют с обезьяньим LAG-3, но не мышиным LAG-3). Термин "человеческий LAG-3" относится к человеческой последовательности LAG-3, такой, как полная аминокислотная последовательность человеческого LAG-3, имеющая в Genbank регистрационный номер NP_002277 (SEQ ID NO:13). Термин "мышиный LAG-3" относится к последовательности мышиного LAG-3, такой, как полная аминокислотная последовательность мышиного LAG-3, имеющая в Genbank регистрационный номер NP_032505. LAG-3 также известна в данной области техники, как, например, CD223. Человеческая последовательность LAG-3 может отличаться от человеческой последовательности LAG-3 с регистрационным номером в

GenBank NP_002277 наличием, например, консервативных мутаций или мутаций в неконсервативных областях, и LAG-3 имеет, по существу, ту же биологическую функцию, что и человеческий LAG-3 из GenBank, регистрационный номер NP_002277. Например, биологическая функция человеческого LAG-3 заключается в обладании эпитопом во внеклеточном домене LAG-3, который специфически связывается антителом настоящего описания, или биологической функцией человеческого LAG-3 является связывание с молекулами MHC класса II.

Термин "обезьяний LAG-3 (LAG-3 обезьяны)" предназначен для охвата LAG-3-белков, экспрессируемых обезьянами Старого Света и Нового Света, включая, но не ограничиваясь ими, LAG-3 макаки и LAG-3 макаки-резуса. Типичной аминокислотной последовательностью для LAG-3 обезьяны является аминокислотная последовательность LAG-3 макаки-резуса, которая также хранится в GenBank под регистрационным номером XM_001108923. Другой типичной аминокислотной последовательностью для LAG-3 обезьяны является альтернативная последовательность макаки-резуса клона pa23-5, как описано в патенте США 2011/0150892 A1. Данная альтернативная последовательность резуса обнаруживает различие в одну аминокислоту, в положении 419, по сравнению с последовательностью, хранящейся в GenBank.

Конкретная последовательность человеческого LAG-3 будет, как правило, по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности человеческого LAG-3 из Genbank, регистрационный номер NP_002277, и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют данную аминокислотную последовательность как человеческую, по сравнению с аминокислотными последовательностями LAG-3 других видов (например, мышиных). В некоторых случаях человеческий LAG-3 может быть по меньшей мере на 95% или даже по меньшей мере на 96%, 97%, 98% или 99% идентичен по аминокислотной последовательности с LAG-3 из Genbank, регистрационный номер NP_002277. В некоторых вариантах осуществления последовательность LAG-3 человека будет отображать не более 10 аминокислотных различий с последовательностью LAG-3 из Genbank, регистрационный номер NP_002277. В некоторых вариантах осуществления человеческий LAG-3 может отображать не более чем 5 или даже не более чем 4, 3, 2 или 1 аминокислотных различий с последовательностью LAG-3 из Genbank, регистрационный номер NP_002277. Процент идентичности может быть определен, как описано в настоящем документе.

Используемые в настоящем описании термины "Запрограммированная смерть 1 (Programmed Death 1)", "Запрограммированная смерть клетки 1 (Programmed Cell Death 1)", "белок PD-1", "PD-1," "PD1" ,"PDCD1", "hPD-1" и "hPD-1" используются взаимозаменяемо и включают в себя варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого PD-1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с PD-1. Полную последовательность PD-1 можно найти в GenBank, регистрационный номер U64863 (SEQ ID NO:29).

Белок Programmed Death 1 (PD-1) является ингибирующим членом семейства CD28 рецепторов, которое также включает CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. PD-1 экспрессируется на активированных B-клетках, T-клетках и миелоидных клетках (Agata *et al.*, *supra*; Okazaki *et al.* (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14: 391779-82; Bennett *et al.* (2003) *J Immunol* 170:711-8). Первоначальные члены семейства, CD28 и ICOS, были обнаружены через функциональные эффекты, оказываемые на увеличение уровня пролиферации T-клеток после добавления моноклональных антител (Hutloff *et al. Nature* (1999); 397:263-266; Hansen *et al. Immunogenics* (1980); 10:247-260). PD-1 был обнаружен в ходе скрининга на дифференциальную экспрессию в апоптозных клетках (Ishida *et al. EMBO J* (1992); 11:3887-95). Остальные члены семейства, CTLA-4 и BTLA, были обнаружены с помощью скрининга на дифференциальную экспрессию в цитотоксических T-лимфоцитах и клетках TH1, соответственно. CD28, ICOS и CTLA-4 имеют непарный остаток цистеина, позволяющий осуществлять гомодимеризацию. В противоположность, предполагается, что PD-1 существует как мономер, у которого отсутствует непарный остаток цистеина, характерный для других членов семейства CD28.

Ген PD-1 представляет собой трансмембранный белок типа I с молекулярной массой в 55 кДа, который является частью суперсемейства Ig-генов (Agata *et al.* (1996) *Int Immunol* 8:765-72). PD-1 содержит мембранный проксимальный иммунорецепторный ингибирующий тирозин-содержащий мотив (immunoreceptor tyrosine inhibitory motif (ITIM)) и мембранный дистальный тирозин-зависимый переключающий мотив (tyrosine-based switch motif (ITSM)) (Thomas, M.L. (1995) *J Exp Med* 181:1953-6; Vivier, E and Daeron, M (1997) *Immunol Today* 18:286-91). Несмотря на структурную сходность с CTLA-4, PD-1 не хватает MYPPPY-мотива, который имеет решающее значение для связывания B7-1 и B7-2. Для PD-1 были идентифицированы два лиганда, PD-L1 и PD-L2, которые, как было показано, подавляют активацию T-клеток после связывания с PD-1 (Freeman *et al.* (2000) *J Exp Med* 192:1027-34; Latchman *et al.* (2001) *Nat Immunol* 2:261-

8; Carter *et al.* (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43). PD-L1 и PD-L2 являются гомологами B7, которые связываются с PD-1, но не связываются с другими членами семейства CD28. PD-L1 в избытке представлен в различных злокачественных опухолях человека (Dong *et al.* (2002) *Nat. Med.* 8:787-9). Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к уменьшению опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, снижению пролиферации, опосредованной рецепторами Т-клеток, и уклонением от иммунного ответа раковыми клетками (Dong *et al.* (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank *et al.* (2005) *Cancer Immunol. Immunother*. 54:307-314; Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). Подавление иммунного ответа может быть отменено ингибированием локального взаимодействия PD-1 с PD-L1, и данный эффект является аддитивным, когда взаимодействие PD-1 с PD-L2 также блокируется (Iwai *et al.* (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown *et al.* (2003) *J. Immunol*. 170:1257-66).

В соответствии с тем фактом, что PD-1 является ингибирующим членом семейства CD28, у PD-1-дефицитных животных развиваются различные аутоиммунные фенотипы, включая аутоиммунную кардиомиопатию и сходный с волчанкой синдром с артритом и нефритом (Nishimura *et al.* (1999) *Immunity* 11:141-51; Nishimura *et al.* (2001) *Science* 291:319-22). Кроме того, было установлено, что PD-1 играет определенную роль в аутоиммунном энцефаломиелите, системной красной волчанке, реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ, graft-versus-host disease (GVHD)), сахарном диабете типа I и ревматоидном артрите (Salama *et al.* (2003) *J Exp Med* 198:71-78; Prokunina and Alarcon-Riquelme (2004) *Hum Mol Genet* 13:R143; Nielsen *et al.* (2004) *Lupus* 13:510). На мышиной линии опухолевых B-клеток было показано, что ITSM у PD-1 важен для того, чтобы блокировать BCR-опосредованный Ca^{2+}-поток и фосфорилирование остатка тирозина эффекторных молекул, участвующих в передаче сигнала (Okazaki *et al.* (2001) *PNAS* 98:13866-71).

"Лиганд запрограммированной смерти 1 (Programmed Death Ligand-1 (PD-L1))" представляет собой один из двух поверхностных гликопротеиновых лигандов клеток для PD-1 (другой представляет собой PD-L2), который подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов после связывания с PD-1. Термин "PD-L1", как используется в настоящем описании, включает в себя человеческий PD-L1 (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, и 5 аналогов, имеющих по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полную последовательность hPD-L1 можно найти в GenBank под регистрационным номером Q9NZQ7.

IIa. Анти-LAG-3-антитела

Антитела против человеческого LAG-3 (или VH/VL-домены, полученные из них), подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть получены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. В качестве альтернативы, можно использовать анти-LAG-3-антитела, признанные в данной области техники. Например, может быть использовано антитело против человеческого LAG-3, описанное в патенте США US2011/0150892 A1, содержание которого включено в данное описание посредством ссылки, которое упоминается как моноклональное антитело 25F7 (также известно как "25F7" и "LAG3.1"). Другие признанные в данной области техники анти-LAG-3-антитела, которые могут быть использованы, включают IMP731, описанное в патенте США US 2011/007023, содержание которого также включено в данное описание посредством ссылки.

Также могут быть использованы антитела, которые конкурируют за связывание с LAG-3 с любым из вышеупомянутых антител, известных в данной области техники.

Пример анти-LAG-3-антитела представляет собой BMS-986016, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно, или его антиген-связывающие фрагменты и варианты, как описано в PCT/US13/48999, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. В других вариантах осуществления изобретения антитело имеет CDR-домены тяжелой и легкой цепей или вариабельные области от BMS-986016. Соответственно, в одном из вариантов осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 из VH-области от BMS-986016, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 из VL-области от BMS-986016, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO:7, 8 и 9, соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO:10, 11 и 12, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и/или VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO:3 и/или SEQ ID NO:5, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и/или вариабельную область легкой цепи (VL), кодируемые последовательностями нуклеиновых кислот, показанными в SEQ ID NO:4 и/или SEQ ID NO:6, соответственно. В другом варианте осуществления изобретения антитело конкурирует за связывание с тем же эпитопом на LAG-3, что и вышеупомянутые антитела, и/или связывается с тем же эпитопом на LAG-3, что и

вышеупомянутые антитела. В другом варианте осуществления изобретения антитело связывается с эпитопом человеческого LAG-3, содержащим аминокислотную последовательность PGHPLAPG (SEQ ID NO:14). В другом варианте осуществления изобретения антитело связывается с эпитопом человеческого LAG-3, содержащим аминокислотную последовательность HPAAPSSW (SEQ ID NO:15) или PAAPSSWG (SEQ ID NO:16).

В другом варианте осуществления изобретения антитело имеет по меньшей мере около 90% идентичности аминокислотной последовательности вариабельной области с вышеупомянутыми антителами (например, по меньшей мере около 90%, 95% или 99% идентичности вариабельной области с SEQ ID NO:3 или SEQ ID NO:5).

IIb. Анти-PD-1-антитела

Антитела против человеческого PD-1 (или VH- и/или VL-домены, происходящие из них), подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть получены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. В качестве альтернативы, можно использовать анти-PD-1-антитела, признанные в данной области техники. Например, могут быть использованы моноклональные антитела 5C4 (называемые в настоящем описании Nivolumab или BMS-936558), 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, описанные в WO 2006/121168, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. Другие известные PD-1-антитела включают Lambrolizumab (MK-3475), описанное в WO 2008/156712, и AMP-514, описанное в WO 2012/145493, содержание которых включено в данное описание посредством ссылки. Кроме того, известные PD-1-антитела и другие ингибиторы PD-1 включают в себя те, которые описаны в WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335 и WO 2011/161699, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Также могут быть использованы антитела, которые конкурируют с любым из вышеупомянутых антител, известных в данной области техники, за связывание с PD-1.

Пример анти-PD-1-антитела представляет собой BMS-936558, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO:17 и 18, соответственно, или его антиген-связывающие фрагменты и варианты.

В других вариантах осуществления изобретения антитело имеет CDR-домены тяжелой и легкой цепи или вариабельные области от BMS-936558. Соответственно, в одном из вариантов осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 из VH-области от BMS-936558, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и

домены CDR1, CDR2 и CDR3 из VL-области от BMS-936558, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO:23, 24 и 25, соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO:26, 27 и 28, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит VH- и/или VL-области, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO:19 и/или SEQ ID NO:21, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и/или вариабельную область легкой цепи (VL), кодируемые последовательностями нуклеиновых кислот, показанными в SEQ ID NO:20 и/или SEQ ID NO:22, соответственно. В другом варианте осуществления изобретения антитело конкурирует за связывание с тем же эпитопом на PD-1, что и вышеупомянутые антитела и/или связывается с тем же эпитопом на PD-1, что и вышеупомянутые антитела. В другом варианте осуществления изобретения антитело имеет по меньшей мере около 90% идентичности аминокислотной последовательности вариабельной области с вышеупомянутыми антителами (например, по меньшей мере около 90%, 95% или 99% идентичности вариабельной области с SEQ ID NO:19 или SEQ ID NO:21).

IIc. Анти-PD-L1-антитела

Антитела против человеческого PD-L1 (или VH- и/или VL-домены, полученные из них), подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть получены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. В качестве альтернативы, можно использовать анти-PD-L1-антитела, признанные в данной области техники. Например, могут быть использованы человеческие анти-PD-L1-антитела, раскрытые в патенте США № 7,943,743, содержание которого включено в данное описание посредством ссылки. Такие анти-PD-L1-антитела включают 3G10, 12A4 (также известное как BMS-936559), 10À5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 и 13G4. Другие признанные в данной области техники анти-PD-L1 антитела, которые могут быть использованы, включают те, которые описаны, например, в патентах США №№ 7635757 и 8217149, в публикации США № 2009/0317368 и публикациях PCT №№ WO 2011/066389 и WO 2012/145493, содержания которых также включены в данное описание посредством ссылки. Также могут быть использованы антитела, которые конкурируют за связывание с PD-L1c любым из вышеупомянутых антител, признанных в данной области техники.

III. Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции, подходящие для введения больным пациентам, составлены, как правило, для парентерального введения, например, в жидком носителе, или подходят для образования жидкого раствора или суспензии для внутривенного введения.

В общем, такие композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном описании термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный государственным регулирующим органом или перечисленный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования у животных, особенно, у людей. Термин "носитель" относится к разбавителю, адъюванту, наполнителю или носителю, с которым соединение вводят. Такие фармацевтические носители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода и масла, включая масла, полученные из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло, глицерин, полиэтиленгликоль, рицинолеат и тому подобное. Вода или водный солевой раствор и водные растворы декстрозы и глицерина могут быть использованы в качестве носителей, в частности, для растворов для инъекций (например, содержащие анти-LAG-3- или анти-PD-1-антитело). Жидкие композиции для парентерального введения могут быть приготовлены для введения инъекцией или непрерывной инфузией. Пути введения инъекцией или инфузией включают внутривенное, внутрибрюшинное, внутримышечное, интратекальное и подкожное введение. В одном из вариантов осуществления анти-LAG-3- и/или анти-PD-1-антитела вводят внутривенно (например, в виде отдельных композиций или вместе (в той же композиции, либо в отдельных составах)).

IV. Группы пациентов

Настоящее изобретение относится к клиническим способам лечения рака, сопровождающегося солидными опухолями (например, рефрактерными солидными опухолями поздней стадии) у больных пациентов с использованием сочетания анти-LAG-3-антитела и анти-PD-1-антитела.

Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают рак печени, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, рак молочной железы, рак легкого, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак почки, рак матки, рак яичников, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак

желудка, рак яичников, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, рак вульвы, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, солидные опухоли у детей (solid tumors of 25 childhood), лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, рак оси спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, связанные с окружающей средой раки, включая раки, индуцированные асбестом, гематологические злокачественные новообразования 30, включая, например, множественную миелому, В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, неходжкинские лимфомы, острую миелоидную лимфому, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, лимфому клеток мантии, острый лимфобластный лейкоз, грибовидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т-клеточную лимфому и Т-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, а также любые комбинации указанных видов рака. Настоящее изобретение также применимо к лечению метастатических раков.

В одном варианте осуществления пациент - человек страдает от немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) или связанного с вирусной инфекцией рака (например, опухоль, связанная с вирусом папилломы человека (HPV; human papilloma virus) или аденокарциномы желудка. В конкретном варианте осуществления связанная с HPV опухоль представляет собой HPV+ рак головы и шеи (head and neck cancer (HNC)). В другом конкретном варианте осуществления аденокарцинома желудка связана с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus (EBV)).

Пациенты могут быть проверены или выбраны из-за одного или более из описанных выше клинических признаков до, во время или после лечения.

V. Комбинированная терапия

Комбинированные терапии, обеспеченные в настоящем изобретении, включают введение анти-LAG-3-антитела и другого антитела, которое блокирует ингибирующий иммунный рецептор (например, рецептор, который после связывания с его природным

лигандом ингибирует/нейтрализует активность, такую как цитотоксическая активность), в частности, анти-PD-1-антитела, для лечения субъектов, имеющих солидные опухоли (например, рефрактерные солидные опухоли поздней стадии).

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к анти-LAG-3-антителу и анти-PD-1-антителу в комбинации согласно определенному режиму клинической дозировки, для лечения субъектов, имеющих солидные опухоли (например, рефрактерную солидную опухоль поздней стадии). В конкретном варианте осуществления изобретения анти-LAG-3-антитело представляет собой BMS-986016. В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой BMS-936558. В другом варианте осуществления режимы дозировки регулируют так, чтобы обеспечить оптимальный желаемый ответ (например, эффективный ответ).

Как используется в данном описании, добавочное или комбинированное введение (совместное введение) включает в себя одновременное введение соединений в той же или другой лекарственной форме или раздельное введение соединений (например, последовательное введение). Таким образом, анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела могут быть введены одновременно в виде одной композиции. В качестве альтернативы, анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела могут быть приготовлены для раздельного введения и вводиться одновременно или последовательно (например, одно антитело вводят в течение около 30 минут перед введением второго антитела).

Например, анти-PD1-антитело можно вводить в первую очередь с последующим (например, сразу после) введением анти-LAG-3-антитела, или наоборот. В одном из вариантов осуществления анти-PD-1-антитело вводят до введения анти-LAG-3-антитела. В другом варианте осуществления изобретения анти-PD-1-антитело вводят после введения анти-LAG-3-антитела. В другом варианте осуществления изобретения анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело вводят одновременно. Такое одновременное или последовательное введение предпочтительно приводит к тому, что у пациентов, подвергаемых лечению, одновременно присутствуют оба антитела.

VI. Протоколы лечения

Подходящие протоколы лечения для лечения солидной опухоли у пациента - человека, включают, например, введение пациенту эффективного количества каждого из:

(a) анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5,

(b) анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21,

причем данный способ содержит по меньшей мере один цикл введения, где цикл составляет период из восьми недель, причем для каждого из упомянутого по меньшей мере одного цикла четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в фиксированной дозе, составляющей около 1, 3, 10, 20, 50, 80, 100, 130, 150, 180, 200, 240 или 280 мг, и по меньшей мере четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в фиксированной дозе, составляющей около 50, 80, 100, 130, 150, 180, 200, 240 или 280 мг. В другом варианте осуществления четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в дозе, составляющей 0,01, 0,03, 0,25, 0,1, 0,3, 1 или 3, 5, 8 или 10 мг/кг массы тела, и четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в дозе, составляющей 0,1, 0,3, 1, 3, 5, 8 или 10 мг/кг массы тела.

В одном из вариантов осуществления анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело вводят в следующих дозах:

(a) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 80 мг анти-PD-1-антитела;

(b) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(c) 20 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(d) 80 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела; или

(e) 240 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела.

В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело вводят в следующих дозах:

(a) 0,03 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 1 мг/кг анти-PD-1-антитела;

(b) 0,03 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела;

(c) 0,25 мг/кг анти-LAG-3 антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела;

(d) 1 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела; или

(e) 3 мг/кг анти-LAG-3-антитела и 3 мг/кг анти-PD-1-антитела.

В одном варианте осуществления дозу анти-LAG-3- и/или анти-PD-1-антитела рассчитывают на мг/кг массы тела. В другом варианте осуществления доза анти-LAG-3- и/или анти-PD-1-антитела представляет собой фиксированную дозу. В другом варианте осуществления доза анти-LAG-3- и/или анти-PD-1-антитела изменяется с течением времени. Например, анти-LAG-3-антитело и/или анти-PD-1-антитело можно первоначально вводить в высокой дозе, и дозу можно снижать с течением времени. В

другом варианте осуществления изобретения анти-LAG-3-антитело и/или анти-PD-1-антитело сначала вводят в низких дозах и увеличивают дозу с течением времени.

В другом варианте осуществления количество анти-LAG-3- и/или анти-PD-1-антител, которое вводят, постоянно для каждой дозы. В другом варианте осуществления изобретения количество вводимого антитела изменяется с каждой дозой. Например, поддерживающая (или последующая) доза антитела может быть выше или такой же, как нагрузочная доза, которую вводят вначале. В другом варианте осуществления поддерживающая доза антитела может быть ниже или такой же, как нагрузочная доза.

В другом варианте осуществления изобретения анти-LAG-3- и/или анти-PD-1-антитела составляют для внутривенного введения. В одном варианте осуществления изобретения анти-PD-1-антитело вводят в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла. В другом варианте осуществления изобретения анти-LAG-3-антитело вводят в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла.

В других вариантах осуществления анти-LAG-3 и/или анти-PD-1-антитела вводят один раз в неделю, один раз каждые три или две недели, один раз в месяц или до тех пор, пока наблюдается клинический эффект или до тех пор, пока не будет получен полный ответ, подтвержденное прогрессирующее заболевание или нерегулируемая токсичность.

В другом варианте осуществления цикл введения составляет восемь недель, которые могут быть повторены, по мере необходимости. В другом варианте осуществления изобретения лечение состоит из до 12 циклов.

В другом варианте осуществления 4 дозы анти-PD-1-антитела вводят за восемь недель цикла. В другом варианте осуществления 4 дозы анти-LAG-3-антитела вводят за восемь недель цикла.

В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело и анти-LAG-3-антитело вводят в качестве первой линии терапии (например, первичная или первая терапия). В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело и анти-LAG-3-антитело вводят в качестве второй линии терапии (например, после первичной или первой терапии, включая случаи после того, как возникли рецидивы и/или где не удалась первая терапия).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к любому из вышеупомянутых вариантов осуществления, в котором анти-PD-1-антитело заменено анти-PD-L1- или анти-PD-L2-антителом или объединено с анти-PD-L1- или анти-PD-L2-антителом.

VII. Результаты

В отношении целевых опухолевых поражений, ответы на терапию могут включать в себя:

Полный ответ (Complete Response (CR)) (RECIST V1.1)	Исчезновение всех целевых опухолевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы (независимо от того, целевые или нецелевые) должны иметь уменьшение по короткой оси до <10 мм.
Частичный ответ (Partial Response (PR)) (RECIST V1.1)	Уменьшение суммы диаметров целевых опухолевых поражений по меньшей мере на 30%, принимая в качестве эталона сравнения исходные суммарные диаметры.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease (PD)) (RECIST V1.1)	Увеличение суммы диаметров целевых опухолевых поражений по меньшей мере на 20%, принимая в качестве эталона сравнения наименьшую сумму, полученную во время исследования (включает в себя исходную сумму, если она является наименьшей на протяжении исследования). В дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма должна также демонстрировать абсолютное увеличение, составляющее не менее 5 мм. (Примечание: появление одного или более новых поражений также считается прогрессированием).
Стабильное заболевание (Stable Disease (SD)) (RECIST V1.1)	Нет ни достаточного уменьшения в размере, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве эталона сравнения наименьшие суммарные диаметры на протяжении исследования.
Связанный с иммунным ответом полный ответ (Immune-related Complete Response (irCR)) (irRECIST)	Исчезновение всех целевых опухолевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы (независимо от того, целевые или нецелевые) должны иметь уменьшение по короткой оси до <10 мм.

Связанный с иммунным ответом частичный ответ (Immune-related Partial Response (irPR) (irRECIST)	Уменьшение суммы диаметров целевых опухолевых поражений и всех новых измеряемых опухолевых поражений (т.е. процентное изменение в опухолевой массе) по меньшей мере на 30%, принимая в качестве эталона сравнения исходные суммарные диаметры. Примечание: появление новых измеряемых опухолевых поражений раскладывается в общую опухолевую массу, но не квалифицируется автоматически как прогрессирование заболевания, пока сумма диаметров не увеличивается на ≥ 20% по сравнению с низшим значением.
Связанное с иммунным ответом прогрессирование заболевания (Immune-related Progressive Disease (irPD)) (irRECIST)	По меньшей мере 20%-ное увеличение в опухолевой массе (т.е. сумма диаметров целевых опухолевых поражений, а также любые новые измеримые опухолевые поражения), принимая в качестве эталона наименьшую сумму на протяжении исследования (это включает в себя исходную сумму, если она является наименьшей на протяжении исследования). В дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма должна также демонстрировать абсолютное увеличение, составляющее не менее 5 мм. Оценки опухоли с использованием критериев, связанных с иммунным ответом, для прогрессирования заболевания включает вклад новых измеряемых опухолевых поражений. Каждая чистое процентное изменение в опухолевой массе в пересчете на оценку учитывает размер и кинетику роста как старых, так и новых опухолевых поражений, когда они появляются.
Связанное с иммунным ответом стабильное заболевание (Immune-related Stable Disease (irSD)) (irRECIST)	Нет ни достаточного уменьшения в размере, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве эталона сравнения наименьшие

	суммарные диаметры на протяжении исследования.

В отношении нецелевых опухолевых поражений, ответы на терапию могут включать в себя:

Полный ответ (CR) (RECIST V1.1)	Исчезновение всех целевых опухолевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы (по короткой оси <10 мм) должны быть непатологическими в размере.
Не-CR/Не-PD (RECIST V1.1)	Постоянство одного или более нецелевого опухолевого поражения(й).
Прогрессирование заболевания (PD) (RECIST V1.1)	*Однозначное прогрессирование* существующих нецелевых опухолевых поражений. Появление одного или более новых поражений также считается прогрессированием.
Связанный с иммунным ответом полный ответ (irCR) (irRECIST)	Исчезновение всех нецелевых опухолевых поражений. Все лимфатические узлы должны быть непатологического размера (<10 мм по короткой оси).
Связанное с иммунным ответом прогрессирование заболевания (irPD) (irRECIST)	Увеличение числа или размера нецелевого опухолевого поражения(й) не представляет собой прогрессирование заболевания до тех пор, если/пока опухолевая масса не увеличивается на 20% (т.е. сумма диаметров с наименьшим значением целевых опухолевых поражений и любых новых измеряемых опухолевых поражений увеличивается на необходимое количество). Нецелевые опухолевые поражения не учитываются при определении Стабильного Заболевания и Частичного ответа.

У пациентов, которых лечили в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, предпочтительно наблюдается улучшение по меньшей мере одного проявления рака. В одном из вариантов осуществления улучшение измеряется уменьшением количества и/или размеров измеряемых опухолевых поражений. В другом

варианте осуществления опухолевые поражения могут быть измерены на изображениях, полученных рентгенографией или КТ (компьютерная томография) или МРТ (магнитно-резонансная томография) грудной клетки. В другом варианте осуществления цитологическое или гистологическое исследование может быть использовано для оценки чувствительности к терапии.

В одном варианте осуществления у пациента, которого лечили, проявляется полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD), связанное с иммунным ответом полное заболевание (irCR), связанный с иммунным ответом частичный ответ (irPR) или связанное с иммунным ответом стабильное заболевание (irSD). В другом варианте осуществления у пациента, которого лечили, предпочтительно наблюдается уменьшение размеров опухоли и/или снижение скорости роста, т.е. подавление роста опухоли. В другом варианте осуществления уровень пролиферации нежелательных клеток снижается или подавляется. В еще одном варианте осуществления возможно следующее из одного или более явлений: число раковых клеток может быть уменьшено; размер опухоли может быть уменьшен; инфильтрация раковых клеток в периферические органы может быть подавлена, заторможена, замедлена или остановлена; метастазирование опухолей может быть замедлено или подавлено; рост опухоли может быть подавлен; рецидив опухоли можно предотвратить или отсрочить; один или более из симптомов, связанных с раком, может быть облегчен в определенной степени.

В других вариантах осуществления введение эффективных количеств анти-LAG-3-антитела и анти-PD-1-антитела в соответствии с любым из способов, обеспеченных в настоящем изобретении, производит по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера опухоли, уменьшения числа метастатических поражений, появляющихся в течение долгого времени, полной ремиссии, частичной ремиссии или стабилизации заболевания. В других вариантах осуществления изобретения способы лечения производят лучшую сопоставимую частоту клинической эффективности (Clinical benefit rate) (CBR = CR + PR + SD $\geq$ 6 месяцев), чем частота клинической эффективности, достигаемая с помощью анти-LAG-3-антитела или анти-PD-1-антитела в отдельности. В других вариантах осуществления улучшение частоты клинической эффективности составляет около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или более, по сравнению с анти-LAG-3-антителом или анти-PD-1-антителом в отдельности.

VIII. Наборы и единичные дозированные формы

Настоящее изобретение также относится к наборам, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую анти-LAG-3-антитело, такое как BMS-986016, а также анти-PD-1-антитело, такое как BMS-936558, и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в предыдущих способах. Наборы также необязательно могут включать инструкции, например, содержащие графики введения, чтобы позволить практикующему специалисту (например, врач, медсестра или пациент), которые вводят композицию, содержащуюся в нем, введение композиции пациенту, имеющему рак (например, солидную опухоль). В набор также может включаться шприц.

Необязательно, наборы включают в себя несколько упаковок дозированных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество анти-LAG-3- или анти-PD-1-антитела для однократного введения в соответствии с способами, предусмотренными выше. Приборы и устройства, необходимые для введения фармацевтической композиции(й), также могут быть включены в наборы. Например, набор может обеспечить один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих определенное количество анти-LAG-3- или анти-PD-1-антитела.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору для лечения солидной опухоли у пациента - человека, причем данный набор включает:

(a) дозу анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5;

(b) дозу анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21; а также

(c) инструкции по применению анти-LAG-3-антитела и анти-PD-1-антитела в способах, описанных в настоящем документе.

Следующие примеры являются только иллюстративными и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего раскрытия в любом случае, так как многие варианты и эквиваленты будут очевидны для специалистов в данной области техники при чтении настоящего описания.

Содержание всех ссылок, записей в GenBank, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых в данной заявке, включено в настоящее описание посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Доклиническая фармакология анти-PD-1-антитела (BMS-936558)

BMS-936558 представляет собой полностью человеческое, моноклональное антитело изотипа IgG4 (каппа), которое связывается с PD-1 с наномолярным сродством, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием системы биосенсоров Biacore®, и высокой степенью специфичности, которая не позволяет связывание с его лигандами PD-L1 и PD-L2. BMS-936558 не связывает другие родственные члены семейства, такие как BTLA, CTLA-4, ICOS или CD28. Доклинические испытания BMS-936558 показали, что связывание с PD-1 приводит к усиленной пролиферации Т-клеток и высвобождению гамма-интерферона (IFN-гамма) *in vitro*. Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи BMS-936558 показаны в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

Пример 2: *In Vivo* токсичность анти-PD-1-антитела Novolumab (BMS-936558)

Токсикологические исследования у яванских макак подтвердили, что BMS-936558 хорошо переносилось при дозах до 50 мг/кг, вводимых два раза в неделю, для 27 доз. Результаты, связанные с лекарственными средствами, ограничивались обратимым снижением уровня трийодтиронина (Т3) на 28%, без сопутствующих нарушений других маркеров функции щитовидной железы (данные не приведены).

Пример 3: Клиническая фармакология и безопасность анти-PD-1-антитела (BMS-936558)

Общий опыт безопасности с BMS-936558, в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарственными препаратами, основан на опыте у приблизительно 1500 субъектов, получавших его до настоящего времени. В целом, для монотерапии профиль безопасности является одинаковым для всех типов опухолей. Единственным исключением являются нежелательные явления (adverse events (AE)) в виде воспаления легких, число которых может быть больше у субъектов с NSCLC, потому что в некоторых случаях можно с трудом провести различие между связанными и не связанными с BMS-936558 причинами легочных симптомов и рентгенологических изменений. Профиль безопасности в целом соответствует результатам всех завершенных и текущих клинических испытаний, без достижения максимально переносимой дозы при

любой испытанной дозе до 10 мг/кг. Не было никакой закономерности в заболеваемости, тяжести или причинности нежелательных явлений в связи с уровнем дозы BMS-936558. На сегодняшний день, исследование CA209003 больше всего способствовало получению клинического опыта с BMS-936558 у субъектов с NSCLC и другими солидными злокачественными новообразованиями. CA209003 представляло собой многодозовое исследование с эскалацией дозы фазы 1 у субъектов, которых раньше лечили по поводу запущенной или метастатической меланомы, RCC, NSCLC, колоректального рака или гормонорефрактерного рака простаты. В CA209003 испытуемым вводили BMS-936558 внутривенно каждые 2 недели с дозами в 0,1, 0,3, 1, 3 или 10 мг/кг. Максимально переносимая доза не была определена в CA209003. Максимальный уровень дозы, который оценили, составлял 10 мг/кг. Частота, тяжесть и взаимосвязь нежелательных явлений были, как правило, похожи при разных уровнях доз и видов опухолей.

По состоянию на 03 июля 2012 года, 296 (97,4%) из 304 субъектов, получавших BMS-936558, по меньшей мере 1 раз сообщили о нежелательных явлениях независимо от причинности. Не было никакой закономерности в заболеваемости, тяжести или взаимосвязи нежелательных явлений с уровнем дозы BMS-936558. Нежелательные явления любой степени, связанные с лечением, имели место у 220 (72,4%) субъектов. Наиболее часто связанные с лекарственным препаратом нежелательные явления, встречаемые у > 5% субъектов, включали усталость (25,7%), сыпь (13,5%), диарею (11,8%), зуд (10,2%), тошноту (7,9%), снижение аппетита (7,9%), сниженный гемоглобин (5,9%) и гипертермию (5,3%). Большинство связанных с лечением нежелательных явлений были низкой степени (степень 1 или 2). У 45 (14,8%) субъектов были зарегистрированы связанные с лечением нежелательные явления высокой степени (степень 3 или 4), наиболее распространенными из которых являются усталость (1,6%), снижение аппетита (1,0%) и диарея (1,0%). По меньшей мере одно серьезное нежелательное явление (serious adverse event (SAE)) было зарегистрировано у 150 (49,3%) из 304 субъектов на всех уровнях дозы. SAE 3-4-й степени были зарегистрированы у 23 субъектов (7,6%). SAE любой степени, связанные с лекарственным препаратом, имели место у 11,5% субъектов. SAE 3-4-й степени, связанные с лекарственным препаратом, зарегистрированные по меньшей мере у 2 субъектов, представляли собой диарею (3 субъекта [1,0%]), пневмонит (3 субъекта [1,0%]), пневмонию (2 субъекта [0,7%]) и увеличение уровня липазы (2 субъекта [0,7%]). По аналогии с общим профилем нежелательных явлений, не было никакой явной связи в частоте и тяжести связанных с лекарственным препаратом нежелательных явлений с

уровнем дозы BMS-936558. Не было никаких очевидных различий в частоте нежелательных явлений, основанных на типе опухоли у субъектов.

Отдельные нежелательные явления, связанные с лечением, происходили с низкой частотой (<5%), но считаются клинически значимыми, поскольку они требуют большей бдительности для раннего распознавания и оперативного вмешательства. Такие нежелательные явления включают увеличение уровня аланинаминотрансферазы (ALT) (4,3%), увеличение уровня аспартатаминотрансферазы (AST) (3,6%), пневмонию (3,3%), гипотиреоз (3,0%), гипертиреоз (1,3%), недостаточность функции надпочечников (0,7%) и колит (0,7%). Явления 3-4-й степени пневмонита были зарегистрированы у 3-х субъектов (1,0%), как описано выше (1 явление было степени 4). Явления 3-й степени колита, увеличения уровня ALT и увеличения уровня AST были зарегистрированы у 2-х субъектов (0,7%) каждое. Явления 3-й степени недостаточности надпочечников, гипертиреоза и гипотиреоза были зарегистрированы у 1 субъекта (0,3%) каждое. Из-за возможности клинически значимых нежелательных явлений, связанных с BMS-936558, требующих раннего распознавания и оперативного вмешательства, были разработаны алгоритмы управления при подозрении на легочную токсичность, диарею или подозрении на колит, гепатотоксичность, эндокринопатию и нефротоксичность.

О связанных с лечением нежелательных явлениях, приведших к прекращению лечения, сообщалось для 18 (5,9%) из 304 получавших лечение субъектов во время проведения исследования CA209003. Единственные явления, о которых сообщили для более чем 1 субъекта, были пневмонит (4 субъекта [1,3%]) и гепатит (2 субъекта [0,7%]). Было 3 (1,0%) случаев смерти, связанных с лекарственным препаратом; каждый произошел после развития пневмонита.

Безопасность BMS-936558 в сочетании с другими лекарственными препаратами в настоящее время рассматривается в нескольких текущих клинических испытаниях.

Пример 4: Фармакокинетика анти-PD-1-антитела (BMS-936558)

Фармакокинетические параметры (pharmacokinetics (PK)) при введении однократной дозы BMS-936558 были оценены в диапазоне доз от 0,3 до 10 мг/кг у 39 субъектов с различными типами опухолей в CA209001. Срединные значения Tmax на разных уровнях доз варьировались от 1,6 до 3,1 часов с отдельными значениями в диапазоне от 0,9 до 7 часов. PK у BMS-936558 была линейной в диапазоне от 0,3 до 10 мг/кг с дозо-пропорциональным увеличением Cmax и AUC (INF) и изменчивость у различных субъектов от низкой до умеренной наблюдалась при каждом уровне дозы (то есть коэффициент вариации [CV] в диапазоне от 16 до 45%). Средний геометрический

клиренс (Geometric mean clearance (CLT)) после однократной IV дозы варьировался от 0,13 до 0,19 мл/ч/кг, в то время как средний объем распределения (Vz) колебался от 83 до 113 мл/кг при разных дозах. Средняя терминальная T-HALF у BMS-936558 составляла от 17 до 25 дней, в соответствии с периодом полувыведения эндогенного IgG4, что свидетельствует о том, что механизм элиминации BMS-936558 может быть похож на таковой для IgG4. Как элиминация, так и распределение BMS-936558 оказались не зависящими от дозы в диапазоне изученных доз. В многодозовом исследовании нескольких типов опухолей (CA209003), с имеющимися данными от 128 субъектов, среднее значение T-HALF составляло от 21 до 24 часов, а средняя величина T-max варьировала в диапазоне от 0,6 до 3,3 на разных уровнях доз, что совпадает с данными однодозового исследования.

Пример 5: Клиническое испытание фазы I с анти-PD-1-антителом (BMS-936558)

BMS-936558 продемонстрировало клиническую активность в завершенном однодозовом исследовании фазы 1 и 2-х текущих многодозовых исследованиях с эскалацией дозы (монотерапия фазы 1: CA209003 и комбинированная терапия фазы 1b с Ipilimumab) у субъектов с NSCLC, меланомой, RCC и другими злокачественными опухолями. Опухолевый ответ определяли с помощью модифицированных критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria в Solid Tumors (RECIST)), установленных NCI. Оцениваемая группа состоит из 294 субъектов с различными солидными злокачественными опухолями (меланома, n=138; NSCLC, n=122; RCC, n=34), которые в настоящее время лечатся с nivolumab.

В исследовании CA209003 об объективном уровне ответа (objective response rate (ORR)), равном 31,1% (33 из 106 ответов субъектов, чей ответ на терапию подлежал оценке), сообщалось для субъектов с меланомой, получавших BMS-936558-монотерапию каждые 2 недели (Q2W) в дозах от 0,1 до 10 мг/кг. Большинство ответов были длительны и превысили 6 месяцев.

В диапазоне наиболее активных доз (от 3 до 10 мг/кг), ORR, составлявший от 13,5% до 27,8%, был зарегистрирован среди субъектов с NSCLC, с 24-недельным уровнем выживаемости без прогрессирования заболевания (progression-free survival rate (PFSR)) в диапазоне от 23% до 51%. Длительные ответы наблюдались как для плоскоклеточного, так и для неплоскоклеточного подтипов.

Из 34 имевших диагноз RCC субъектов, чей ответ на терапию подлежал оценке, в исследовании CA209003, ответы были зарегистрированы как в группе лечения с дозой 1 мг/кг (5 из 18 субъектов, 27,8%), так и в группе лечения с дозой 10 мг/кг (5 из 16

субъектов, 31,3%). Расчетный уровень выживаемости без прогрессирования (PFSR) на 24-й неделе составил 50% в группе лечения с дозой 1 мг/кг BMS-936558 и 67% в группе лечения с дозой 10 мг/кг BMS-936558.

Предварительные результаты исследования фазы 1b комбинированной терапии BMS-936558 и Ipilimumab предполагают преимущество в объединении двух ориентированных на Т-клетки видов терапий для субъектов с меланомой. В группе лечения, получавшей 0,3 мг/кг BMS-936558 + 3 мг/кг Ipilimumab, ответы наблюдались у 5 из 14 оцениваемых субъектов (35,7%, 1 полный ответ и 2 частичных ответа на основании обычных модифицированных критериев Всемирной организации здравоохранения (modified World Health Organization [mWHO]), и 2 частичных ответа на основании связанных с иммунным ответом критериев mWHO). В группе лечения, получавшей 1 мг/кг BMS-936558 + 3 мг/кг Ipilimumab, ответы наблюдались у 9 из 15 оцениваемых субъектов (60%, 3 CR и 6 PR, все на основании обычных критериев mWHO). В группе лечения, получавшей 3 мг/кг BMS-936558 + 3 мг/кг Ipilimumab, объективные ответы наблюдались у 4 из 6 оцениваемых субъектов (66,7%, 3 частичных ответа на основании обычных критериев mWHO и 1 частичный ответ на основании связанных с иммунным ответом критериев mWHO). Более подробная информация представлена у Wolchok et al. (2013) NEJM 369 (2):122-33 и/или PCT/US2013/040764.

Пример 6: Доклиническая фармакология анти-LAG-3-антитела (BMS-986016)

BMS-986016 представляет собой полностью человеческое антитело, специфическое для человеческого LAG-3, которое был выделено из иммунизированных трансгенных мышей, экспрессирующих гены человеческого иммуноглобулина. Оно экспрессируется как антитело изотипа IgG4, которое включает стабилизирующую шарнирную мутацию (S228P) для ослабленного связывания рецептора с Fc с целью снижения или исключения возможности антитело- или комплемент-опосредованной гибели клеток-мишеней. Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи BMS-986016 представлены в SEQ ID NO:17 и 18, соответственно.

Способность BMS-986016 связываться с рекомбинантным человеческим антигеном LAG-3 определяли с использованием Biacore и твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Связывание с LAG-3+-трансфектантами человека и примата и с активированными Т-клетками человека или примата измеряли с помощью проточной цитометрии и анализов Скэтчарда. BMS-986016 связывается с человеческим LAG-3 с высоким сродством (K_D = 0,12-0,5 нМ) и ингибирует связывание LAG-3 с клетками, экспрессирующими его лиганд, MHC класс II (IC50, 0,67 нмоль). BMS-986016

связывается с LAG-3 яванского макака на трансфецированных клетках CHO и на активированных Т-клетках яванского макака с более низким сродством (EC50, 21,5-34,3 нМ), чем с активированными Т-клетками человека. Высокая концентрация BMS-986016, при отсутствии вторичной костимуляции, не вызывает никакого измеримого цитокинового ответа от культивированных человеческих клеток периферической крови и не вызывает опосредуемую лекарственным препаратом измеримую антитело-зависимую или комплемент-зависимую гибель клеток-мишеней. BMS-986016 способствует активации антиген-специфической мышиной Т-клеточной гибридомы, экспрессирующей человеческий LAG-3 в совместной культуре с MHC класс II-положительной антигенпрезентирующей клеткой. Кроме того, BMS-986016 усиливает активацию человеческих Т-клеток в анализах по стимуляции суперантигенами при добавлении в отдельности или в сочетании с BMS-936558 (анти-PD-1-антитело).

Пример 7: Токсичность анти-LAG-3-антитела (BMS-986016) в отдельности или в сочетании с анти-PD-1-антителом (BMS-936558)

Были проведены следующие доклинические токсикологические исследования:

A. *Четырехнедельное периодическое (QW) внутривенное поисковое комбинированное исследование фармакодинамики и токсичности у яванских макак с анти-LAG3.1-антителом (предшественник BMS-986016) и BMS-936558*

Основные результаты были следующими. Анти-LAG3.1, вводимый в дозе 50 мг/кг/неделю, один или в сочетании с BMS-936558 в дозе 50 мг/кг/неделю, не приводил ни к каким нежелательным изменениям. Уровень воздействия, при котором не наблюдается нежелательный эффект (No-observed-adverse-effect level (NOAEL)), для монотерапии анти-LAG3.1 был принят составляющим 50 мг/кг/неделю (AUC[0-168ч] = 231,000 мкг·ч/мл), а NOAEL для анти-LAG3.1 в сочетании с BMS-936558 в дозе 50 мг/кг/неделю был принят составляющим 50 мг/кг/неделю (среднее значение анти-LAG3.1 AUC[0-168ч] = 210,000 мкг·ч/мл); среднее значение BMS-936558AUC[0-168h] = 159,500 мкг·ч/мл).

B. GLP-совместимое четырехнедельное внутривенное комбинированное исследование токсичности у яванских макак с 6-недельным восстановлением с BMS-986016 и BMS-936558

Основные результаты были следующими. BMS-986016 в виде монотерапии, вводимый в дозе до 100 мг/кг/неделю, не приводит к нежелательным изменениям. BMS-936558 в виде монотерапии, вводимый в дозе 50 мг/кг/неделю, приводил в незначительной степени к минимальному необратимому лимфоплазмацитарному воспалению

сосудистого сплетения головного мозга, которое не считалось нежелательным изменением, учитывая более низкую степень тяжести и частоты встречаемости лимфоплазмацитарного воспаления по сравнению с комбинированным лечением с BMS-986016 и BMS-936558, отсутствие васкулита или разрушения тканей, а также отсутствие клинических проявлений в процессе лечения. Объединенное введение BMS-986016 и BMS-936558 (100 и 50 мг/кг/неделю, соответственно) привело к смерти 1 самца из 9-ти обезьян в день исследования 29. От дня 26 до дня 29, у данной обезьяны наблюдали повышенную температуру тела, озноб, красные или прозрачные выделения из носа, фекальные изменения (несформированные, скудные фекалии или отсутствие фекалий), снижение пищевого поведения, умеренное обезвоживание, чихание, снижение активности и сгорбленную осанку. После 2 дней ветеринарной помощи и лечения антибиотиками у данного животного не произошло каких-либо улучшений и его подвергли эвтаназии на 29-й день за плохого клинического состояния.

Патологоанатомический анализ не дал результатов, заслуживающих упоминания. Гистопатологические находки у данной обезьяны включали: легкое лимфоплазмацитарное воспаление сосудистого сплетения; от минимального до умеренного лимфоплазмацитарное воспаление сосудистой паренхимы головного мозга, мозговых оболочек, спинного мозга (шейного и поясничного отделов); и от минимального до умеренного смешанное воспаление клеток придатков, семенных пузырьков и яичек. Клинические патологические изменения показали снижение в количестве красных кровяных клеток, концентрации гемоглобина и гематокрита, причина была неясна, и увеличение уровня фибриногена, коррелирующее с воспалением, наблюдаемым в центральной нервной системе (ЦНС) и мужском репродуктивном тракте.

Дополнительные гистологические данные при объединенном введении BMS-986016 и BMS-936558 (100 и 50 мг/кг/неделю, соответственно) были ограничены необратимым лимфоплазмацитарным воспалением в сосудистом сплетении в головном мозге у 7 из 8 оставшихся обезьян (от минимального до легкого), и минимальным лимфоплазмацитарным воспалением сосудистой паренхимы мозга у 1 из 8 оставшихся обезьян, у которых не могли оценить обратимость.

NOAEL для применения BMS-986016 в виде монотерапии был принят составляющим 100 мг/кг/неделю (среднее значение AUC [0-168ч]=474000 мкг·ч/мл);·а NOAEL для BMS-936558 в виде монотерапии был принят составляющим 50 мг/кг/неделю (среднее значение AUC [0-168ч]=193000 мкг·ч/мл); NOAEL для сочетания BMS-986016 и BMS-

936558 не был определен. Однако, комбинированная терапия в целом хорошо переносилась, и клинические признаки токсичности наблюдались только у 1 из 9 обезьян (около 10%). Таким образом, 100/50 мг/кг/неделю BMS-986016/nivolumab (среднее значение BMS-986016 AUC[0-168h] = 514,000 мкг·ч/мл; среднее значение nivolumab AUC [0-168ч]=182,000 мкг·ч/мл)·было принято составляющим STD10 (доза, вызывающая острую токсичность у 10% экспериментальных животных).

Вводимые дозы (100 мг/кг BMS-986016 и 50 мг/кг BMS-936558) в ≥ 10 раз выше, чем максимальные дозы, предложенные для данного исследования. Начальная доза в 20 мг (0,25 мг/кг) для монотерапии BMS-986016 (часть A) меньше, чем 1/10 человеческого эквивалента NOAEL для яванских макак (636 мг; 8,0 мг/кг), и ниже, чем HED (Human Equivalent Dose) после линейной корректировки NOAEL целевого воздействия с учетом наибольшей разности сродства в 265 раз (24 мг, 0,30 мг/кг). Рассчитанный множитель безопасности для воздействий при начальной дозе в 20 мг (0,25 мг/кг) составляет 315 на основании NOAEL для яванских макак, равного 100 мг/кг/неделю, без учета различий сродства.

Начальная доза в 3 мг (0,03 мг/кг) для BMS-986016 для комбинированной терапии (часть B) основана на линейной корректировке STD10 для яванских макак с учетом наибольшей разности сродства в 265 раз и добавленного 10-кратного фактора безопасности. Максимальная рекомендуемая начальная доза (maximum recommended starting dose (MRSD)) для BMS-986016 на основе STD10, равной 100 мг/кг/неделю, составляет 0,03 мг/кг в организме человека. Начальная доза в 80 мг (1 мг/кг) для BMS-936558 для комбинированной терапии (часть B) основана на известных PK параметрах BMS-936558 для организма человека с учетом 10-кратного фактора безопасности. MRSD для BMS-936558, основанная на STD10, составляющей 50 мг/кг/неделю для яванских макак, составляет 4,3 мг/кг в организме человека, и была дополнительно уменьшена с целью определить дозу с приемлемыми уровнями нежелательных явлений.

C *GLP-совместимое тканевое исследование перекрестной реактивности на человеческих тканях и селективных тканях макак с BMS-986016.*

Положительное окрашивание с BMS-986016-FITC наблюдалось в плазматической мембране или гранулах плазматической мембраны следующих тканей человека: мононуклеарных лейкоцитах мочевого пузыря, клетках крови, ободочной кишки - толстой кишки, глаза, пищевода, тонкой кишки, желудка, почек, легких, лимфатического узла, плаценты, слюнной железы, кожи, селезенки, тимуса, миндалины, матки - шейки матки и матки - эндометрия; и кроветворных клеток костного мозга. Кроме того,

окрашивание с BMS-986016-FITC наблюдалось в цитоплазме эпителия эндокринных клеток гипофиза человека. В рамках лимитированной панели оцениваемых тканей яванских макак, окрашивание с BMS-986016-FITC наблюдалось в плазматической мембране или гранулах плазматической мембраны мононуклеарных лейкоцитов селезенки. Исходя из научных сообщений о LAG-3-экспрессирующих клетках в герминативных (зародышевых) центрах и Т-клеточных межфолликулярных областях нормальных человеческих лимфоидных тканей (лимфатический узел, миндалины, селезенка, тимус, костный мозг и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой), которые имеют морфологию и распределение лимфоцитов, в данном исследовании ожидалось окрашивание мононуклеарных лейкоцитов и гемопоэтических клеток с BMS-986016-FITC (в тканях человека и у яванских макак). Учитывая, что мРНК LAG-3 экспрессируется в человеческом гипофизе и окрашивание LAG3.1-G4P-FITC наблюдалось в аденогипофизе из гипофиза человека в пилотном исследовании перекрестной реактивности ткани, также предполагалось окрашивание BMS-986016-FITC эпителиальной цитоплазмы и цитоплазматических гранул эндокринных клеток человеческого гипофиза. Хотя не ожидается, что BMS-986016 имеет доступ к цитоплазматическоиу компартменту *in vivo* и токсикологические исследования повторных доз у обезьян не показали никакого влияния на гипофиз, такие результаты могут иметь клиническое значение.

D. In vitro оценка высвобождения цитокинов и активации лимфоцитов с BMS-986016 с использованием человеческих мононуклеарных клеток периферической крови (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC).

BMS-986016 не индуцировал высвобождение цитокинов при презентации человеческим PBMC, независимо от концентрации, донора или времени инкубации. Наблюдаемые уровни цитокинов либо соответствовали нижним пределам количественного анализа, либо были близки к ним без признаков дозовой зависимости или паттерна у различных доноров (IL-1β, IL-2, IL-5, IL-10, IL-12p70 и IFN-γ), либо, как правило, перекрывались с уровнями цитокинов из PBMC, инкубированных с отрицательными контролями (IL-6, IL-8, TNF-α).

В согласии с отсутствием высвобождения цитокинов, не было никаких доказательств того, что BMS-986016 индуцировал активацию Т- или NK-клеток, как было измерено поверхностной экспрессией CD25 и CD69. Уровни экспрессии данных маркеров на Т- и NK-клетках после стимуляции с помощью BMS-986016 были аналогичны тем, которые наблюдались при стимуляции отрицательных контролей.

В целом, полученные данные указывают на то, что BMS-986016 не обладает агонистическим потенциалом индуцировать Т- или NK-клеточную активацию или высвобождение цитокинов.

Пример 8: Доклиническая фармакокинетика анти-LAG-3-антитела (BMS-986016)

В соответствии с нормативными рекомендациями для лекарственных средств, полученных биотехнологическим путем (Гармонизированное трехстороннее руководство ICH, S6(R1) Доклиническая оценка безопасности лекарственных средств, полученных биотехнологическим путем. Международная конференция по гармонизации, 2011 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, S6(R1) PreClinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. International Conference on Harmonisation, 2011)), исследования метаболизма с BMS-986016 не были проведены на животных. Ожидаемая *in vivo* деградация моноклональных антител (mAb) сводится к образованию малых пептидов и аминокислот через биохимические пути, которые не зависят от ферментов семейства цитохрома P450.

BMS-986016 продемонстрировал благоприятные фармакокинетические (PK) свойства у яванских макак. В обоих IV PK исследованиях как с одноразовыми, так и с повторными дозами, BMS-986016 распадался биэкспоненциально и экспозиция была приблизительно дозопропорциональной. Системный клиренс (CLTp) изменяется в диапазоне от 0,12 до 0,22 мл/ч/кг, и конечный период полувыведения (T-HALF) составляет от 133 до 414 часов. Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) составлял от 62 до 72 мл/кг, что предполагает ограниченное распределение вне плазмы. Антитела к BMS-986016 были обнаружены у некоторых обезьян, но присутствие антител к BMS-986016, по-видимому, не оказывает никакого влияния на экспозицию BMS-986016.

Пример 9: Ингибирование роста опухоли *in vivo* комбинированным лечением с анти-LAG-3-антителом и анти-PD-1-антителом

Эксперимент проводился на мышиной модели опухоли для проверки гипотезы о том, что сочетание анти-LAG-3 и анти-PD-1 может усиливать противоопухолевую эффективность. В данных исследованиях оценивали ингибирование роста опухоли на сингенных моделях опухолей (Sa1N фибросаркома и MC38 аденокарцинома прямой кишки) и контролировали ускорение аутоиммуного ответа на модели диабета, не вызванного ожирением (non-obese diabetic (NOD)). Введение анти-LAG-3-антитела приводило как к общему торможению роста опухоли, так и к и увеличению числа мышей без опухолей (tumor-free (TF)) в тех группах лечения, которые приведены на фигуре 1. Анти-LAG-3-антитело, вводимое в сочетании с анти-PD-1-антителом, обеспечивало

повышенную противоопухолевую активность выше активности каждого препарата в отдельности. Например, у нескольких моделей опухолей Sa1N лечение анти-LAG-3-антителом приводило к появлению от 20% до 30% TF-мышей, по сравнению с контрольными мышами и мышами, которых лечили анти-PD-1-антителом (от 0% до 10% TF-мышей), в то время как сочетание анти-LAG-3- и анти-PD-1-антител приводило к появлению от 60% до 90% TF-мышей. В модели MC38 анти-LAG-3-антитело в отдельности показало умеренное ингибирование роста опухоли, но при введении в сочетании с анти-PD-1-антителом приводило к повышению противоопухолевой активности выше той, которую наблюдали для анти-PD-1-антитела в отдельности (80% против 40% TF-мышей, соответственно).

Пример 10: Клиническое испытание фазы 1 у пациентов с солидными опухолями

Клиническое испытание фазы 1 анти-LAG-3-антитела (BMS-986016) и анти-PD-1-антитела (BMS-936558) проводится у пациентов с солидными опухолями с целью продемонстрировать эффективность введения BMS-986016 и BMS-936558 в качестве комбинированной терапии.

1. Цели

Основная цель исследования состоит в том, чтобы оценить безопасность и переносимость BMS-986016 в сочетании с BMS-936558 и определить ограничения дозы токсичностью (dose limiting toxicities (DLT)) и максимально переносимую дозу (МПД, maximally tolerated dose (MTD)) данной комбинации у субъектов с солидными опухолями.

Вторичные цели включают оценку предварительной противоопухолевой активности комбинации BMS-986016 и BMS-936558 у субъектов с солидными опухолями поздней стадии, характерные фармакокинетические (PK) параметры BMS-986016 и BMS-936558 при совместном введении, мониторинг иммуногенности BMS-986016 и BMS-936558, которые вводят в виде комбинированной терапии, а также оценку влияния BMS-986016 и BMS-936558 на скорректированный QT ("QTc"). Дополнительные исследовательские цели включают оценку фармакодинамических эффектов комбинированной терапии BMS-986016 и BMS-936558 на основе селективных биомаркеров в образцах периферической крови и биопсий опухолей, характеристику функции Т-клеток на протяжении комбинированной терапии BMS-986016 и BMS-936558, оценку общей выживаемости у субъектов на протяжении 2-х лет, получавших BMS-986016 и BMS-936558, исследование предварительной противоопухолевой активности комбинированной терапии BMS-986016 и BMS-936558 у субъектов с солидными

опухолями поздней стадии, характеристику фармакокинетических свойств и взаимосвязей воздействие-ответ у субъектов, которых лечили BMS-986016 и BMS-936558, и исследование взаимосвязи между клинической эффективностью и селективными периферическими и опухолевыми биомаркерами.

2. Дизайн и продолжительность исследования

Данное исследование представляет собой фазу 1, открытое исследование препарата BMS-986016, который вводят в виде монотерапии и в сочетании с BMS-936558 (nivolumab) субъектам с солидными опухолями поздней стадии. Исследование проводится в 3-х частях. Часть A и часть B состоит из схемы эскалации дозы 3 + 3 + 3 с BMS-986016, который вводят в виде монотерапии (часть A) или в сочетании с BMS-936558 (часть B) субъектам с солидными опухолями поздней стадии. Лечение в части B инициируется согласно решению перерасти в когорту третьей дозы в части A (в соответствии с правилами эскалации дозы). Впоследствии, эскалация в 2-х частях протекает параллельно. Ни в одной точке доза BMS-986016, вводимого в сочетании с BMS-936558 (часть B), не превышает доз BMS-986016, которые, как было продемонстрировано ранее, являются безопасными в части исследования эскалации дозы при монотерапии (часть A). Часть C состоит из расширения когорт в 6 группах больных из приблизительно 16 субъектов в каждой, с BMS-986016, вводимым в сочетании с BMS-936558. Лечение в части C инициируется, когда была определена максимально переносимая доза (maximum tolerated dose (MTD)) (или максимальная введенная доза (maximum administered dose (MAD), если MTD не определена) для части B. Дозы, выбранные для части C, не превышают MTD или MAD из части B, но определение дозы может включать оценку других данных, включая токсичность и PK и фармакодинамические данные из частей A и B. Схема исследования приведена на фигуре 2.

Субъекты завершают до 4-х периодов исследования следующим образом: скрининг (до 28 дней), лечение (максимально до двенадцати 8-недельных циклов терапии исследования), последующее клиническое наблюдение (135 дней) последующее наблюдение за выживаемостью (до 2-х лет после получения первой дозы исследуемого препарата, более длительный период наблюдения может рассматриваться в отдельных случаях, если признаки эффективности очевидны). В течение данного периода диагностические изображения можно получать каждые 12 недель до прогрессирования у субъектов, лечение которых было прекращено вследствие CR, и у субъектов с PR в конце 12-го цикла.

Период лечения состоит из до двенадцати 8-недельных циклов лечения. Каждый цикл лечения состоит из 4-х доз BMS-986016 либо в отдельности (часть A), либо в сочетании с BMS-936558 (части B и C), вводимых в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла лечения. В частях B и C, когда оба антитела вводят в комбинации, nivolumab вводят первым с последующим введением BMS-986016 в течение 30 минут после завершения инфузии nivolumab. Ответ опухоли оценивают с использованием RECIST v1.1. Субъектам разрешается продолжить терапию исследования до наступления любого из: (1) подтвержденного полного ответа (CR), (2) завершения максимального числа двенадцати 8-недельных циклов, (3) прогрессирующего заболевания (PD), (4) клинического ухудшения и/или (5) удовлетворения другим критериям для прекращения. Лечение после прогрессирования допускается только для некоторых субъектов с начальным PD, определенным с помощью RECIST v1.1, которые получают положительные клинические результаты и переносимое лечение. Субъекты, которые прекращают лечение, вступают в 135-дневный период последующего клинического наблюдения.

После завершения клинического периода наблюдения субъекты вступают в последующий период наблюдения за выживаемостью. На протяжении данного периода, каждые 12 недель проводятся посещения клиники или осуществляется телефонный контакт для оценки выживаемости. Продолжительность данного периода составляет до 2-х лет после получения первой дозы исследуемого препарата, хотя в отдельных случаях рассматривается более длительный период последующего наблюдения, если признаки эффективности очевидны. Субъекты в последующем периоде наблюдения за выживаемостью, у которых имеется прогрессирование заболевания, могут получать терапию, направленную против опухоли, по мере необходимости. Схема исследования изображена на фигуре 3.

Оценка, включая физические исследования, измерения жизненно-важных параметров, 12-канальную ЭКГ и клинические лабораторные анализы, выполняется в определенные моменты времени в течение всего интервала дозирования. Субъекты находятся под пристальным контролем на случай возникновения нежелательных явлений на протяжении всего исследования. Образцы крови собирают в интервале до 4-х часов после начала введения исследуемого лечебного препарата для фармакокинетического анализа.

Субъектам разрешается продолжать терапию до двенадцати 8-недельных циклов или до подтвержденного полного ответа, прогрессирования заболевания, клинического ухудшения или удовлетворения критериев для прекращения. Субъекты могут

находиться на исследовании в общей сложности до приблизительно 2,3 лет, включая 28-дневный период скрининга, до двенадцати 8-недельных циклов лечения, 135-дневный клинический период наблюдения и до 2-х лет периода последующего наблюдения за выживаемостью (начиная с первой дозы исследуемого препарата). Ожидается, что общая продолжительность исследования составит приблизительно 5 лет с момента первого осмотра первого субъекта до окончания требуемого периода наблюдения за выживаемостью последнего зарегистрированного субъекта.

3. Эскалация дозы

Часть A

В части A дизайн 3 + 3 + 3 используется для оценки безопасности BMS-986016, вводимого в виде монотерапии. Четвертый субъект может быть зарегистрирован в начале когорты эскалации дозы, если данный субъект способен начать первый день введения дозы в течение приблизительно одной недели лечения третьего субъекта в той же когорте эскалации дозы. Дозы на протяжении эскалации дозы представлены на фигурах 2A и 2B и в таблице 1 (приведена ниже). Три субъекта (или 4, если это применимо), первоначально лечатся в каждой когорте дозы. В когорте дозы 1 каждый из первых 3-х субъектов (или 4-х, если это применимо) обозначается как индикаторный субъект, и они начинают лечение с интервалом по меньшей мере в 5 дней. Субъекты в последующих когортах не обязаны соблюдать 5-дневный интервал между датами начала лечения. Эскалация дозы в части A протекает следующим образом:

• Если 0 из первых 3-х субъектов (или 4-х, если это применимо) испытывает ограничивающую дозу токсичность (dose-limiting toxicity (DLT)) во время интервала оценки DLT, новую когорту из 3-х субъектов (или 4-х, если это применимо) лечат, повышая дозу до следующей более высокой дозы.

• Если 1 из 3-х субъектов (или 4-х, если это применимо) испытывает DLT во время интервала оценки DLT, данную когорту расширяют до 6 субъектов.

• Если 2 из 6 субъектов испытывают DLT во время интервала оценки DLT, данную когорту расширяют до 9 человек.

• Если $\geq$ 2 из 3-х (или 4-х, если это применимо), $\geq$ 3 из 6, или $\geq$ 3 из 9 субъектов испытывают DLT в пределах когорты дозы во время интервала оценки DLT, тогда определяется, что уровень дозы превысил MTD.

Таблица 1: Порядок эскалации дозы для части A - Монотерапия BMS-986016

Номер когорты дозы	Всего субъектов	Доза BMS-986016 (IV; мг)
1	n = приблизительно 3-9	20
2	n = приблизительно 3-9	80
3	n = приблизительно 3-9	240
4	n = приблизительно 3-9	800
Всего	N = приблизительно 12-36	

До декларирования MTD (или MAD) любую когорту, для которой ранее установлено, что она безопасна, расширяют, чтобы получить дополнительный опыт или исследовать уровни доз, промежуточных тем, которые определены в протоколе. Правила эскалации дозы (размер когорты, интервал оценки DLT, критерии расширения когорт и т.д.) относятся к таким расширенным или дополнительным когортам. Максимум 9 субъектов зарегистрированы в каких-либо дополнительных или расширенных когортах доз.

Эскалации дозы для одного и того же субъекта не разрешены. Если установлено, что уровень дозы превышает MTD, субъектов, зарегистрированных при этом уровне дозы, лечат более низкой дозой.

Часть B

Лечение в части B инициируется после принятия решения об эскалации для когорты третьей дозы в части A (в соответствии с правилами эскалации дозы). В дальнейшем, эскалация в 2-х частях протекает параллельно. Ни в одной точке доза BMS-986016, которую вводят в сочетании с BMS-936558 (часть B), не превышают доз BMS-986016, которые являются безопасными, как было продемонстрировано ранее в части исследования с эскалацией дозы при монотерапии (часть A). Назначения для лечения для субъектов, допущенных к обеим частям (часть A и часть B), чередуются между 2-мя частями, с субъектами, получающими последовательное лечение, относимыми к различным частям через интерактивную систему голосового ответа (interactive voice response system (IVRS)) всякий раз, когда это возможно. Если нет никаких свободных мест в части, в которую субъект получает назначение таким алгоритмом, субъект получает назначение в следующую свободную когорту или часть.

Как и в части A, дизайн 3 + 3 + 3 также можно использовать в части B для оценки безопасности BMS-986016 в сочетании с nivolumab. Четвертый субъект может быть зарегистрирован в начале когорты эскалации дозы, если данный субъект способен начать

первый день введения дозы в течение приблизительно одной недели лечения третьего субъекта в той же когорте эскалации дозы. Дозы, оцениваемые на протяжении эскалации дозы, представлены на фигурах 2A и 2B и в таблице B (приведена ниже). Как и в части A, каждый из первых 3-х субъектов (или 4-х, если это применимо) в первой когорте дозы в части B будут обозначены как индикаторные субъекты и начнут лечение с интервалом по меньшей мере в 5 дней друг от друга.

Таблица 2: Порядок эскалации дозы для части B - BMS-986016 в сочетании с BMS-936558

Номер когорты дозы	**Общее число субъектов**	**Доза BMS-986016 (IV; мг)**	**Доза BMS-936558 (IV; мг)**
1	n = приблизительно 3-9	3	80
2	n = приблизительно 3-9	3	240
3	n = приблизительно 3-9	20	240
4	n = приблизительно 3-9	80	240
5	n = приблизительно 3-9	240	240
Всего	N = приблизительно 15-45		

Три субъекта лечатся первоначально в каждой когорте дозы. В когорте дозы 1 каждый из первых 3-х субъектов (или 4-х, если это применимо) обозначается как индикаторный субъект, и они начинают лечение с интервалом по меньшей мере в 5 дней. Субъекты в последующих когортах не обязаны соблюдать 5-дневный интервал между датами начала лечения.

Эскалация дозы в части B происходит, как описано для части A. Если MTD превышена в когорте 2 дозы, последующую когорту лечат 20 мг BMS-986016 и 80 мг BMS-936558. Если данное сочетание доз оказывается безопасным, эскалация продолжается при ранее определенных дозах BMS-986016, поддерживая дозу BMS-936558 на уровне 80 мг.

Если MTD не достигается для когорты 5 дозы, то затем рассматриваются дополнительные когорты BMS-986016, даваемого в сочетании с BMS-936558, на основе совокупного опыта безопасности во время эскалации дозы.

До декларирования MTD (или MAD) любую когорту, для которой ранее установлено, что она безопасна, расширяют, чтобы получить дополнительный опыт или исследовать уровни доз, промежуточные относительно тех доз, которые определены в протоколе.

Правила эскалации дозы (размер когорты, интервал оценки DLT, критерии расширения когорт и т.д.) относятся к данным расширенным или дополнительным когортам. Максимально 9 субъектов зачислены в какие-либо дополнительные или расширенные когорты доз.

Эскалации дозы для одного и того же субъекта не разрешены. Если установлено, что уровень дозы превышает MTD, субъектов, зачисленных при этом уровне дозы, лечат более низкой дозой.

4. Расширение когорт

Цель расширения когорт состоит в том, чтобы собрать дополнительную информацию о безопасности, переносимости, предварительной эффективности, фармакокинетических и фармакодинамических параметрах в отношении комбинации BMS-986016 и BMS-936558. Дозы, выбранные для части C, не превышают MTD (или MAD, если MTD не определена) в части B, но могут включать в себя оценку других данных, включая токсичности и PK и фармакодинамические данные из частей A и B. Дозы включают дозы, промежуточные по отношению к тем, которые оценены в части B. Используется моделирование, чтобы помочь в получении информации, касающейся выбора уровня дозы объединенных доз, для продвижения вперед в части C, если выбрана доза ниже MTD. Шесть когорт расширения ограничены типами опухолей, перечисленными ниже в таблицах 3A и 3B. Непрерывная оценка токсичных явлений в расширениях когорт выполняется на протяжении зачисления в когорты расширения. Если в любой момент времени суммарный уровень связанных с лечением токсичностей, отвечающих критериям DLT, превышает 33% для всех субъектов, которых лечили в расширении когорт части C, дальнейшее зачисление прерывается. В зависимости от характера и степени токсичности и после оценки соотношения риск:польза, новая доза(ы) для всех когорт инициируется на ранее протестированном более низком уровне дозы или на уровне дозы, промежуточном относительно ранее испытанных, более низких уровней доз.

После определения MTD (или MAD, если MTD не определена) в части A, когорта BMS-986016-монотерапии оценивается при расширении когорты. Данная когорта расширения ограничена типом (типами) опухоли, которая, как было установлено, чувствительна к BMS-986016-монотерапии. Доза, выбранная для расширения монотерапии, не превышает MTD из части A (или MAD, если MTD не определена) и включает в себя оценку других данных, включая токсичности и PK и фармакодинамические данные из части A. Выбранная доза являтся промежуточной относительно доз, протестированных

в части A. Моделирование используется, чтобы помочь в получении информации, касающейся выбора уровня дозы для продвижения вперед в части C, если выбрана доза ниже MTD.

Таблица 3A: Типы опухолей, приемлемые для части C - Комбинированная терапия с расширением когорты

Тип опухоли	Общее число субъектов
Меланома: не подвергавшаяся ICMARs[a]	приблизительно 16
Меланома: анти–PD-1- или анти–PD-L1-антитело как самая недавняя терапия[b]	приблизительно 16
NSCLC[c]: не подвергавшийся ICMARs[a]	приблизительно 16
NSCLC[c]: анти-PD-1- или анти–PD-L1-антитело как самая недавняя терапия[b]	приблизительно 16
HPV[d]-положительный рак головы и шеи, не подвергавшийся ICMARs[a]	приблизительно 16
Желудочная аденокарцинома, не подвергавшаяся ICMARs[a]	приблизительно 16
Всего	приблизительно 96

a ICMARs: схемы лечения модулирующими иммунный ответ клеток антителами (immune cell-modulating antibody regimens) (такими как, но не ограничиваясь ими, ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-1-, анти-PD-L1-, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- и/или анти-OX40-антитела).

b Субъекты с анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом в качестве самой недавней терапии являются нереагирующими субъектами с прогрессированием заболевания в течение 16 недель после начала терапии. Субъекты должны дать информированное согласие в течение 60 дней после последней дозы анти-PD-1- или анти-PD-L1-антитела и не должны прекращать антительную терапию из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем исследовании). Субъекты с анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом в качестве самой недавней терапии не подвергались воздействию любых других ICMAR.

c NSCLC: немелкоклеточный рак легкого

d HPV: вирус папилломы человека (HPV)

Таблица 3B: Типы опухолей, приемлемые для части C - Комбинированная терапия с расширением когорты

Тип опухоли	Общее число субъектов
Меланома: не подвергавшаяся ICMARs[e]	приблизительно 16
Меланома: предшествующая терапия анти–CTLA-4- и анти-PD-1- или анти–PD-L1-антителом[f]	приблизительно 16
NSCLC[g]: не подвергавшийся ICMARs[a]	приблизительно 16
NSCLC[c]: анти-PD-1- или анти–PD-L1-антитело как самая недавняя терапия[b]	приблизительно 16
Рак головы и шеи, не подвергавшийся ICMARs[a]	приблизительно 16
Желудочная аденокарцинома, не подвергавшаяся ICMARs[a]	приблизительно 16
Всего	приблизительно 96

a ICMARs: схемы лечения модулирующими иммунный ответ клеток антителами (такими как, но не ограничиваясь ими, ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-1-, анти-PD-L1-, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- и/или анти-OX40-антитела).

b Субъекты с прогрессированием меланомы во время или после получения терапий анти–CTLA-4- и анти-PD-1- или анти–PD-L1-антителами (в последовательной или комбинированной схемах лечения) имеют право на зачисление. К не имеющим право на зачисление субъектам с меланомой в данной группе относятся субъекты: 1) для которых между последней дозой терапии анти-CTLA-4-антителом и первой дозой исследуемого препарата прошло менее 100 дней; 2) которые ранее подвергались лечению согласно ICMARs, иным, чем схемы терапии анти-CTLA-4-, анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами; 3) для которых терапии анти-CTLA-4-, анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами были прекращены из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем воздействии).

c NSCLC: немелкоклеточный рак легкого

d Субъекты с NSCLC, у которых заболевание прогрессирует во время или после терапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом в качестве самой последней терапии. Субъект не должен был прекратить терапию антителами из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности (например, ограничивающая дозу токсичность в

предшествующем исследовании). Субъекты с терапией с анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом в качестве самой последней терапии не подвергались перед этим воздействию любых других ICMAR.

5. Ограничивающие дозу токсичности

BMS-986016 потенциально может приводить к увеличению частоты и тяжести описанных выше нежелательных явлений, связанных с BMS-936558, или вызывать новые токсичные явления. С целью облегчить принятие решений в отношении эскалации дозы в части A и части B, ограничивающую дозу токсичность (DLT) определяют на основе частоты, интенсивности и длительности нежелательных явлений, которые связаны с исследуемым препаратом и которые происходят в течение 56 дней (8 недель) с начала приема исследуемого препарата (то есть, интервал оценки DLT, после завершения цикла 1). Тяжесть нежелательных явлений оценивается согласно общим критериям терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) v4.0 Национального института рака (NCI). В целях контроля за субъектом, DLT, которые имеют место в любой момент времени, будь то во время эскалации дозы (часть A и часть B) или при расширении когорты (часть C), приводят к тому, что все исследования препарата(ов) приостанавливаются до проведения оценки причинно-следственной связи явления с исследуемым препаратом. Субъекты должны соответствовать критериям для повторного лечения перед повторным началом исследуемого лечения.

Субъекты, которые выходят из исследования в течение интервала оценки DLT по иным, чем DLT, причинам, могут быть заменены на том же уровне дозы. В случае, когда вливание не может вводиться при запланированном визите во время интервала оценки DLT, оно должно быть введено как можно скорее. Если задержка составляет от 1 до 7 дней, должны быть выполнены процедуры, относящиеся к первоначально запланированному посещению, и субъекты будут считаться оцениваемыми для определения DLT. Если задержка составляет более чем 7 дней, доза будет считаться пропущенной и не будет заменена. Для принятия решений по эскалации дозы с точки зрения безопасности, субъекты будут считаться оцениваемыми, если они получили 3 из 4-х запланированных доз BMS-986016 в части A (или 3 из 4-х запланированных доз BMS-986016 и nivolumab в части B) в течение всего 8-недельного периода наблюдения, только если одна пропущенная доза была вторичной по отношению к прогрессирующей болезни или к немедицинским причинам. Неоцениваемые субъекты могут быть заменены на том же уровне дозы.

Печеночная, негематологическая и гематологическая DLT определяются отдельно, как указано ниже.

Печеночная DLT

Любое из следующих явлений, связанных с лекарственным препаратом, считается печеночной DLT:

• ALT или AST> 8 × ULN, независимо от продолжительности, или

• ALT или AST> 5 × и ≤ 8 × ULN, что не возвращается к степени 1 в течение 2 недель, несмотря на медицинское вмешательство, или

• Общий билирубин > 5 ×ULN, или

• ALT или AST> ×3 ULN и одновременно общий билирубин > 2 × ULN

Негематологическая DLT

Любое из следующих явлений, связанных с лекарственным препаратом, считается негематологической DLT:

• 2-я степень связанной с иммунным ответом боли в глазу или снижение остроты зрения, что требует системного лечения, или

• 2-я степень боли в глазу или снижение остроты зрения, которая не отвечает на местную терапию и не улучшается до 1-й степени в течение 2-х недель от начала местной терапии, или

• Непеченочная или негематологическая токсичность ≥ 3-й степени с исключениями, указанными ниже.

Следующие негематологические явления 3-й степени не считаются DLT:

• Электролитная аномалия 3-й степени, которая длится < 72 часа, не является клинически сложной и разрешается спонтанно или реагирует на обычное медицинское вмешательство

• Повышение уровня амилазы или липазы 3-й степени, которое сохраняется в течение < 3 недель и не связано с клиническими или рентгенологическими признаками панкреатита

• Тошнота или рвота 3-й степени, которая длится < 48 часов и возвращается к ≤ 1-й степени либо спонтанно, либо с обычным медицинским вмешательством

• Лихорадка 3-й степени, которая длится < 72 часа и не связана с гемодинамическим компромиссом (включая гипотонию, или клинические или лабораторные признаки нарушения перфузии периферических органов)

• Эндокринопатия 3-й степени, которая хорошо контролируется гормонозаместительной терапией

• 3-я степень усугубления клинических проявлений опухоли (определяется как боль, раздражение или сыпь, которая локализуется в местах известной или подозреваемой опухоли)

• 3-я степень усталости в течение менее чем 7 дней

Гематологическая DLT

Любое из следующих явлений, связанных с лекарственным препаратом, считается гематологической DLT:

• 4-я степень фебрильной нейтропении любой продолжительности

• 4-я степень нейтропении, которая длится > 5 дней

• 4-я степень тромбоцитопении

• 4-я степень анемии

• 3-я степень тромбоцитопении, связанной с клинически значимым кровотечением

• 3-я степень фебрильной нейтропении, которая длится > 48 часов

• 3-я степень гемолиза

6. Критерии включения

Подписанное письменное информированное согласие

Испытуемый должен подписать и датировать утвержденное ЭСО/НЭК (Экспертный совет организации; ЭСО (Institutional Review Board; IRB) / Независимый этический комитет; НЭК (Independent Ethics Committee; IEC)) письменное информированное согласие перед выполнением каких-либо процедур, связанных с исследованием, которые не считаются частью стандартной медицинской помощи.

Согласие на взятие образцов опухоли путем биопсии для части A или части B эскалации дозы: Субъект должен дать согласие на забор наличествующей опухолевой ткани с фиксированиемформалином и заключении в парафин (formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE)), в виде либо блока, либо неокрашенных срезов, для выполнения корреляционных исследований. Если архивный образец отсутствует, субъект должен дать согласие на то, чтобы позволить выполнить биопсию опухоли перед лечением. В любом случае, участвующий в исследовании персонал должен гарантировать, что блок или срезы ткани физически существуют до начала терапии. Субъекты, которые не в состоянии обеспечить архивный образец опухоли и которые либо не дают согласия на биопсию опухоли перед лечением, либо не имеют доступных опухолевых поражений, являются неподходящими. (Тем не менее, субъекты, для которых сделанная перед

лечением биопсия дает недостаточное количество или качество ткани, не являются неподходящими только на этом основании).

Согласие на взятие образцов опухоли путем биопсии для когорты части C: Субъекты с меланомой или опухолями головы и шеи: все субъекты в 2 когортах с меланомой и все субъекты в когорте опухоли головы и шеи должны подвергнуться биопсии перед лечением и во время лечения; следовательно, субъекты должны иметь опухолевое поражение, расположенное таким образом, что образец может быть получен при приемлемом клиническом риске, по мнению исследователя. Места выполнения биопсий для любых субъектов должны отличаться от оцениваемых опухолевых поражений. Субъекты в когортах с меланомой и с раком шеи и головы, которые не отвечают данным критериям, не имеют права участвовать в исследовании; тем не менее, субъекты, для которых сделанная перед лечением биопсия дает недостаточное количество или качество ткани, не являются неподходящими только на этом основании. Субъекты в остальных когортах (NSCLC или аденокарцинома желудка): Субъект должен дать согласие на забор наличествующей опухолевой ткани с фиксированием формалином и заключении в парафин (FFPE), в виде либо блока, либо неокрашенных срезов, для выполнения корреляционных исследований. Если архивный образец отсутствует, субъект должен дать согласие на то, чтобы позволить выполнить биопсию опухоли перед лечением. В любом случае, участвующий в исследовании персонал должен гарантировать, что блок или срезы ткани физически существуют до начала терапии. Субъекты, которые не в состоянии обеспечить архивный образец опухоли и которые либо не дают согласия на биопсию опухоли перед лечением, либо не имеют доступных опухолевых поражений, являются неподходящими. (Тем не менее, субъекты, для которых сделанная перед лечением биопсия дает недостаточное количество или качество ткани, не являются неподходящими только на основании этого).

Целевая популяция

a) Субъекты должны иметь гистологическое или цитологическое подтверждение неизлечимой солидной злокачественной опухоли поздней стадии (метастатической и/или неоперабельной):

i) Эскалация дозы, часть A: монотерапия BMS-986016

(1) Разрешены все гистологии солидных опухолей, за исключением субъектов с первичными опухолями ЦНС

(2) Допущены только субъекты без предшествующего воздействия схем лечения модулирующими иммунный ответ клеток антителами (ICMARs), такими как, но не

ограничиваясь ими, ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-1-, анти-PD-L1-, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- и/или анти-OX40-антителами;

(3) Субъекты должны были лечиться в соответствии по меньшей мере с одной стандартной схемой лечения, если такая терапия существует, на продвинутой или метастазирующей стадии, после чего болезнь прогрессировала или появилась непереносимость.

ii) Эскалация дозы, часть B: BMS-986016 + BMS-936558

(1) Разрешены все гистологии солидных опухолей, за исключением субъектов с первичными опухолями ЦНС. Допущены субъекты, проходившие предшествующую терапию с анти–PD-1- и анти-PD-L1-антителом, или без ее прохождения. В качестве альтернативы, все гистологии солидных опухолей, не подвергавшиеся ICMARs, такими как, но не ограничиваясь ими, анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-KIR, анти-CD137 или анти-OX40-антителами, будут разрешены, за исключением субъектов с первичными опухолями ЦНС.

(2) Субъекты без предшествующей терапии анти-PD-1- и анти-PD-L1-антителом не могли быть подвергнуты воздействию других ICMARs, таких как, но не ограничиваясь ими, ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- и/или анти-OX40-антителами. Альтернативно, субъекты без предшествующей терапии анти-PD-1- и анти-PD-L1-антителом не могли быть подвергнуты воздействию других ICMARs, таких как, но не ограничиваясь ими, ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- и/или анти-OX40-антителами.

(3) Субъекты с NSCLC, у которых заболевание прогрессирует во время или после терапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом, в качестве самой последней терапии. Альтернативно, субъекты с предшествующей терапией анти-PD-1- и анти-PD-L1-антителом, в качестве самой последней терапии.

(a) Болезнь не чувствительна к анти-PD-1- и анти-PD-L1-антительной терапии и проявляется с PD (через RECIST) в течение 16 недель после начала терапии.

(b) Терапия не была возможна, будучи прерванной из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности, связанной с анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем исследовании).

(c) Необходимо предоставить информированное согласие в течение 60 дней после последней дозы анти-PD-1- или анти-PD-L1-антительной терапии.

(d) Не мог иметь предшествующие ICMARs, такие как, но не ограничиваясь ими, терапия анти-CTLA-4-антителами, анти-PD-L2, анти-KIR, анти-CD137 или анти-OX40-антителами

(4) Субъекты с меланомой, у которых заболевание прогрессирует во время или после получения терапий анти-CTLA-4- и анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами (a) Терапии анти-CTLA-4- и анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами могли быть получены в последовательных или комбинированных схемах лечения (b) Последняя доза курса терапии анти-CTLA-4 антителом должна была быть получена за ≥ 100 дней до первой дозы исследуемого препарата (c) Терапия не могла быть прекращена из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности, связанной с анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем исследовании) (d) Не мог подвергаться воздействию ICMARs, отличных от терапии анти-CTLA-4- и анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителами.

(5) Субъекты должны были лечиться в соответствии по меньшей мере с одной стандартной схемой лечения, после чего испытывали прогрессирование или непереносимость.

iii) Расширение когорты, часть C

(1) Зарегистрированы следующие группы:

(a) Меланома - субъекты, не подвергнутые ICMARs

(b) Меланома - субъекты, у которых заболевание является невосприимчивым к терапии анти-PD-1- и анти-PD-L1-антителом, в качестве самой последней терапии, и проявляется с PD (через RECIST) в течение 16 недель после начала терапии. Субъект должен предоставить информированное согласие в течение 60 дней после последней дозы терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1 антителом, и не должен прекращать терапию антителами из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем исследовании). Такие субъекты не могли ранее подвергаться воздействию других ICMARs, таких как, но не ограничиваясь ими, терапии ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- или анти-OX40-антителами. Альтернативно, имеют право на зачисление субъекты, у которых заболевание прогрессирует во время или после приема терапии анти-CTLA-4- и анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом (в последовательных или комбинированных схемах лечения). Последняя доза курса терапии анти-CTLA-4 антителом должна быть получена за ≥ 100 дней до первой дозы исследуемого препарата. Субъекты не должны были прекращать терапию антителами из-за серьезной и/или

опасной для жизни токсичности (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем исследовании). Такие субъекты не могли ранее подвергаться воздействию ICMARs, отличных от терапии анти-CTLA-4 и PD-1 или анти-PD-L1 антителами.

(c) Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) - субъекты, не подвергавшиеся ICMARs

(d) NSCLC - субъекты, у которых заболевание является невосприимчивым к терапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом в качестве самой последней терапии и проявляется с PD (через RECIST) в течение 16 недель после начала терапии. Субъект должен предоставить информированное согласие в течение 60 дней после последней дозы терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1 антителом, терапия антителами не должна быть прекращена из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем исследовании). Такие субъекты не могли ранее подвергаться воздействию других ICMARs, таких как, но не ограничиваясь ими, ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- или анти-OX40-антителами. Альтернативно, субъекты с NSCLC, у которых заболевание прогрессирует во время или после терапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-антителом, в качестве самой недавней терапии. Субъект не должен был прекращать терапию антителами из-за серьезной и/или опасной для жизни токсичности (например, ограничивающая дозу токсичность в предшествующем исследовании). Такие субъекты не могли ранее подвергаться воздействию других ICMARs, таких как, но не ограничиваясь ими, терапии ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- или анти-OX40-антителами.

(e) HPV-ассоциированные опухоли головы и шеи - субъекты, не подвергавшиеся ICMARs, и с HPV-позитивностью, как это определено p16-иммуногистохимически (IHC)-положительным и/или HPV-16-гибридизацией in situ (ISH)-положительным ответом.

(i) Гистология ограничивается плоскоклеточным раком. Альтернативно, субъекты с опухолями продвинутой стадии/метастатическими опухолями головы и шеи - не подвергавшиеся ICMARs (i) Гистология ограничивается плоскоклеточным раком.

(f) Субъекты с желудочной аденокарциномой, не подвергавшиеся ICMARs

(i) HER2 (+) и HER2 (-) субъекты допускаются

b) Субъекты должны были лечиться в соответствии по меньшей мере с одной стандартной схемой лечения, если такая терапия существует, на продвинутой или

метастазирующей стадии, после чего болезнь прогрессировала или появилась непереносимость.

c) Субъекты с любые предыдущими схемами лечения имеют право на зачисление в исследовании. Не рассматриваются следующие отдельные линии терапии: добавление соединения к постоянной схеме лечения, перезапуск одной и той же схемы лечения после "отдыха" от лекарственного средства или переход от интравенозной к пероральной терапии.

d) Наличие по меньшей мере одного опухолевого поражения с измеримым заболеванием, как определено критериями RECIST v1.1 для оценки ответа. Субъектам с поражениями в ранее облученной области в качестве единственного места измеримого заболевания позволено зачисляться при условии, что поражение(я) показало четкое прогрессирование до времени информированного согласия и может быть точно измерено.

e) Статус ECOG равен 0 или 1.

f) Ожидаемая продолжительность жизни $\geq$ 12 недель на момент информированного согласия.

g) Адекватное функционирование органа, как это определено следующим образом:

i) Белые клетки крови (лейкоциты; White blood cells (WBCs)) $\geq$ 2000/мкл (стабильны в отсутствии любого фактора роста в течение 4-х недель от первого введения исследуемого препарата)

ii) Нейтрофилы $\geq$ 1500/мкл (стабильны в отсутствии любого фактора роста в течение 4-х недель от первого введения исследуемого препарата)

iii) Тромбоциты $\geq 100 \times 10^3$/мкл (переливание для достижения данного уровня не допускается в течение 2 недель от первого введения исследуемого препарата)

iv) Гемоглобин $\geq$ 8,5 г/дл (переливание для достижения данного уровня не допускается в течение 2 недель от первого введения исследуемого препарата)

v) Креатинин $<$ 1.5 $\times$ ULN или клиренс креатинина $\geq$ 40 мл/мин (формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault))

vi) ALT и AST $\leq 3 \times$ ULN

vii) Липаза и амилаза $< 1.5 \times$ ULN

viii) Общий билирубин $\leq 1.5 \times$ ULN (за исключением субъектов с синдромом Жильбера, которые должны иметь нормальный прямой билирубин)

h) Нормальная функция щитовидной железы или стабильная на добавке гормона

i) Способность выполнять лечение, сбор PK и фармакодинамических проб и необходимое наблюдение за исследованием.

j) Повторное зачисление субъекта: Данное исследование позволяет повторное зачисление субъекта, который прекратил исследование как неудачное предшествующее лечение (т.е. субъект был не рандомизирован/не пролечен). При зачислении заново субъект должен был повторно дать согласие.

Возраст и репродуктивный статус

a) Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет на момент информированного согласия

b) Женщины детородного возраста (Women of childbearing potential (WOCBP)) должны использовать способы контрацепции. Для тератогенного исследуемого препарата и/или при наличии недостаточной информации для оценки тератогенного воздействия (доклинические исследования не проводились) требуются 2 формы контрацепции. Один способ должен быть весьма эффективным (частота отказов менее 1% при последовательном и правильном использовании), и второй способ также может быть весьма эффективным. Отдельные способы контрацепции должны определяться по согласованию с исследователем. WOCBP должны следовать инструкциям для контроля за рождаемостью, в общей сложности, 24 недель после введения последней дозы исследуемого препарата (в течение 30 дней плюс время, необходимое для того, чтобы для исследуемого лекарственного средства прошло 5 периодов полувыведения). Женщины детородного возраста (WOCBP) определяются как любые женщины, которые испытали менархе и которые не подверглись хирургической стерилизации (гистерэктомии или билатеральной овариэктомии) и не находятся в состоянии постменопаузы. Менопауза определяется как 12 месяцев аменореи у женщины старше 45 лет при отсутствии других биологических или физиологических причин. Кроме того, женщины в возрасте до 55 лет должны иметь документированный уровень сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ; follicle-stimulating hormone (FSH)) > 40 мМЕ/мл, чтобы подтвердить менопаузу. Женщины, получавшие заместительную гормональную терапию, (hormone replacement therapy (HRT)), вероятно, имеют искусственно подавленные уровни ФСГ и может потребоваться "отмывочный" период для достижения физиологического уровня ФСГ. Продолжительность отмывочного периода зависит от типа используемого HRT. Продолжительности отмывочного периода, приведенные ниже, предложены в качестве рекомендации, и исследователи должны основываться на собственном суждении при проверке уровней ФСГ в сыворотке крови. Если уровень ФСГ в сыворотке крови > 40 мМЕ/мл в любой

момент времени на протяжении отмывочного периода, то можно считать, что женщина находится в состоянии постменопаузы.

минимум 1 неделя для влагалищных гормональных препаратов, (кольца, кремы, гели)

минимум 4 недели для трансдермальных продуктов

минимум 8 недель для пероральных продуктов

Для других продуктов для парентерального введения могут потребоваться отмывочные периоды сроком в 6 месяцев.

c) Женщины должны иметь отрицательный результат теста на беременность при определении в сыворотке или моче (минимальная чувствительность теста на беременность в моче составляет 25 МЕ/л или общего человеческого хорионического гонадотропина (человеческого chorionic gonadotropв (hCG)) или бета-фракции) в течение 24 часов до начала введения исследуемого продукта.

d) Женщины не должны кормить грудью.

e) Мужчины, которые сексуально активны с WOCBP, должны использовать способы контрацепции. Для тератогенного исследуемого препарата и/или при наличии недостаточной информации для оценки тератогенного воздействия (доклинические исследования не проводились) требуются 2 формы контрацепции. Один способ должен быть весьма эффективным (частота отказов менее 1% при последовательном и правильном использовании), и второй способ также может быть весьма эффективным. Мужчины, которые сексуально активны с WOCBP, должны следовать инструкциям для контроля за рождаемостью в общей сложности 33 недель после введения последней дозы исследуемого препарата (в течение 90 дней плюс время, необходимое для того, чтобы для исследуемого лекарственного средства прошло 5 периодов полувыведения).

Для женщин не детородного возраста (то есть, в состоянии постменопаузы или хирургически стерильные, и мужчин с постоянной азооспермией (например, двусторонняя орхиэктомия) не требуется контрацепция. Женщины детородного возраста (WOCBP) определяются как женщины, которые испытали менархе и которые не подверглись хирургической стерилизации (гистерэктомии или билатеральной овариэктомии) или не находятся в состоянии постменопаузы. Менопауза определяется клинически как 6 месяцев аменореи у женщины старше 45 лет при отсутствии других биологических или физиологических причин. Кроме того, женщины в возрасте до 55 лет должны иметь документированный уровень сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ; follicle-stimulating hormone (FSH)) > 40 мМЕ/мл, чтобы подтвердить менопаузу.

7. Критерии исключения

Исключения из целевых заболеваний

Лица с известными или подозреваемыми метастазами ЦНС или с ЦНС в качестве единственного места активного заболевания исключены со следующими исключениями:
i) Субъектам с контролируемыми метастазами в головном мозге разрешено зачисление. Контролируемые метастазы в головном мозге определяются как метастазы без рентгенографического прогрессирования в течение по меньшей мере 4 недель после облучения и/или хирургического лечения в момент согласия. Субъекты должны были освобождены от стероидов по меньшей мере за 2 недели до получения информированного согласия и не имеют каких-либо новых или прогрессирующих неврологических признаков и симптомов.
ii) Субъекты с признаками или симптомами метастазов в головном мозге не имеют права на зачисление, если метастазы в головной мозг не исключены с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).
Участие в каком-либо предварительном клиническом исследовании с BMS-936558, включая субъектов в группах компаратора, в котором общая выживаемость указана в качестве первичной или равной первичной конечной точки и в котором не завершен анализ, основанный на первичной конечной точке.

История болезни и сопутствующие заболевания

Исключаются субъекты с предыдущей злокачественностью, кроме базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи, который адекватно лечили, локализованного рака простаты, карциномы на месте (in situ) шейки матки или карциномы на месте (in situ) мочевого пузыря, или протоковой или пораженийой карциномы на месте (in situ) молочной железы. Субъекты с другими предыдущими злокачественными новообразованиями, диагностированными более 2-х лет назад (к моменту информированного согласия), которые получали терапию с лечебной целью без признаков заболевания в течение определенного промежутка времени, у которых, как считается, имеется низкий риск рецидива, имеют право на зачисление.
Субъекты с любым активным аутоиммунным заболеванием или историей известного или подозреваемого аутоиммунного заболевания, за исключением субъектов с изолированной витилиго, урегулированной детской астмой/атопией, контролируемым гипоадренализмом или гипопитуитаризмом и пациентов с историей болезни Грейвса (субъекты с контролируемым гипертиреозмом должны иметь негативную реакцию на

антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и тиреостимулирующему иммуноглобулину до введения исследуемого препарата).

Известное или основное медицинское состояние, которое может сделать введение исследуемого препарата опасным для субъекта или может отрицательно повлиять на способность субъекта выполнять или переносить исследование.

Необходимость в ежедневном дополнительном кислороде.

Неконтролируемое или значительное сердечно-сосудистое заболевание, включая, но не ограничиваясь ими, любое из следующего: инфаркт миокарда или инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение 6 месяцев до получения согласия, неконтролируемая стенокардия в течение 3-х месяцев до получения согласия, любая история клинически значимой аритмии (например, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или полиморфная желудочковая тахикардия типа "пируэт"), пролонгация интервала QTc > 480 мс, история другого клинически значимого заболевания сердца (то есть, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность с функциональной классификацией III-IV Нью-Йоркской ассоциации сердца [NYHA], перикардит, значительный экссудативный перикардит).

Необходимость в ежедневном дополнительном кислороде, связанная с сердечно-сосудистым заболеванием.

Подтвержденная история энцефалита, менингита или неконтролируемых приступов за год до информированного согласия.

Положительный результат анализа крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или известный синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

История любого хронического гепатита, о чем свидетельствует положительный тест на антитело к гепатиту А (HepA IgM) (Примечание: история вылеченной вирусной инфекции гепатита А не является критерием исключения), положительный тест на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и/или ядерный антиген гепатита В, положительный тест на качественную вирусную нагрузку для гепатита С (с помощью ПЦР).

Свидетельство активной инфекции, которая требует системной антибактериальной, противовирусной или противогрибковой терапии $\leq$ 7 дней до начала терапии исследуемым лекарственным препаратом.

Любое другое значительное острое или хроническое соматическое заболевание.

Субъекты, которые не могут подвергаться венепункции и/или переносить венозный доступ.

Любая другая прозвучавшая медицинская, психиатрическаяи/или социальная причина.

Любое из следующих процедур или медицинских препаратов:

В течение 2-х недель до момента информированного согласия: системные или местные кортикостероиды в иммуносупрессивных дозах (≥ 7,5 мг/сут преднизолона или эквивалента), паллиативное излучение и гамма-ножевая радиохирургия в ЦНС или лекарственные растительные препараты.

В течение 4-х недель до начала введения изучаемого лекарственного препарата: любой исследуемый лекарственный препарат или плацебо, любая противораковая терапия (химиотерапия, биопрепараты, терапевтические вакцины, лучевая терапия или гормональное лечение), неонкологические вакцины, содержащие живой вирус, аллерген-гипосенсибилизирующая терапия, факторы роста, например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), эритропоэтин, обширное оперативное вмешательство или бифосфонаты.

В течение 10 недель до начала введения исследуемого лекарственного препарата: ингибиторы лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANK-L).

Аллергии и нежелательная реакция на лекарственный препарат

История аллергии на терапию анти–PD-L1- или анти–PD-1-антителом или на другие моноклональные антитела или родственные соединения или любой из их компонентов (например, история тяжелых реакций гиперчувствительности на лекарственные средства, в состав которых входит полисорбат 80).

Другие критерии исключения

Заключенные или субъекты, которые недобровольно содержатся в местах лишения свободы.

Субъекты, которые в обязательном порядке задержаны для лечения либо психиатрической, либо физической (например, инфекционные заболевания) болезни.

Неспособность соблюдать ограничения и запрещенные виды деятельности и процедуры.

8. Рекомендации по модификации дозы

В данном исследовании не допускается эскалация дозы BMS-986016 или BMS-936558 для одного субъекта. С возможным исключением субъектов, подлежащих лечению на уровне дозы, которая впоследствии считается превысившей MTD, снижение дозы BMS-986016 или BMS-936558 для одного субъекта не допускается.

В некоторых случаях естественная история некоторых нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, может отличаться от нежелательных явлений и быть более

серьезными, чем нежелательные явления, вызываемые другими классами терапевтических препаратов. Раннее распознавание и управление снижает сильную токсичность.

Кроме того, алгоритмы управления могут помочь с некоторыми токсичностями. Токсичности, для которых были разработаны алгоритмы управления, включают в себя:

• Легочную

• Желудочно-кишечного тракта

• Печеночную

• Эндокринную

• Почечную

• Дерматологическую

• Неврологическую

Субъекты, у которых возникает следующее, должны приостановить прием всех исследуемых препарата(ов):

• DLTs (по определению, связаны с исследуемым препаратом)

• Некоторые связанные с лекарственным препаратом нежелательные явления и связанные с лекарственным препаратом отклонения лабораторных показателей от нормы:

≥ 1-я степень пневмонита

≥ 2-я степень нарушения уровней AST, ALT, общего билирубина, амилазы или липазы

≥ 2-я степень креатинина

≥ 2-я степень поноса или колита

≥ 2-я степень неврологического нежелательного явления

• Нежелательное явление, отклонения лабораторных показателей от нормы или одновременная болезнь, что, по мнению исследователя, служит основанием для задержки дозирования исследуемого препарата.

Доза с задержкой > 7 дней считается пропущенной и не подлежит замене.

9. Оценки безопасности

Нежелательные явления оцениваются непрерывно в ходе исследования и в течение 135 дней после последнего лечения. Нежелательные явления оцениваются в соответствии с NCI CTCAE версии 4.0. Нежелательные явления кодируются с использованием самой последней версии медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) и анализируются на предмет потенциальной значимости и важности.

10. Другие анализы

Различные серологические маркеры опухоли, статус мутации гена, а также дополнительные анализы необходимы в зависимости от типа опухоли субъекта, как указано ниже в таблице 4. За исключением серологических маркеров опухоли, исследования не проводятся, если доступны лабораторные результаты предыдущего тестирования.

Таблица 4: Биомаркеры по типу опухоли

Тип опухоли	**Часть исследования**	**Среда**	**Лабораторный тест**	**Оценка**	**Момент времени**
Колоректальная	Части A, B ТОЛЬКО	Кровь	Серологический опухолевый маркер	CEA[a]	Многократный
	Части A, B ТОЛЬКО	Ткань опухоли	Статус мутации гена	EGFR[b] K-RAS MSI[c]	Скрининг
Желудочная	Части A, B, C	Кровь	Серологический опухолевый маркер	CEA[a]	Многократный
	Части A, B, C	Ткань опухоли	Статус мутации гена	HER-2[d]	Скрининг
	Части A, B, C	Ткань опухоли	ПЦР в режиме реального времени[e]	EBV[f]	Скрининг
Зародышевая клетка	Части A, B ТОЛЬКО	Кровь	Серологический опухолевый маркер	βhCG[g] AFP[h]	Многократный
Голова и шея	Часть C ТОЛЬКО	Ткань опухоли	IHC и/или ISH[i]	HPV[j]	Скрининг (Право на зачисление)
Меланома	Части A, B, C	Ткань опухоли	Статус мутации гена	BRAF	Скрининг
NSCLC	Части A, B, C	Ткань опухоли	Статус мутации гена	ALK[k] K-RAS EGFR[b]	Скрининг
Яичники	Части A, B ТОЛЬКО	Кровь	Серологический опухолевый маркер	CA125[l]	Многократный
Предстательная железа	Части A, B ТОЛЬКО	Кровь	Серологический опухолевый маркер	PSA[m]	Многократный

a CEA: карциноэмбриональный антиген

b EGFR: рецептор эпидермального фактора роста

c MSI: микросателлитная нестабильность

d HER-2: статус рецептора 2-го типа человеческого эпидермального фактора роста через IHC и/или ISH

e ПЦР в режиме реального времени: количественная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени для гена BamH1-A Reading Frame-1 (BARF1)

f EBV: вирус Эпштейна-Барр

g βhCG: бета-человеческий хорионический гонадотропин

h AFP: альфа-фетобелок

i IHC и/или ISH: p16 иммуногистохимия (IHC) и/или HPV-16 in situ гибридизация (ISH)

j HPV: вирус папилломы человека

k ALK: киназа анапластической лимфомы

l CA125: раковый антиген 125

m PSA: специфический антиген простаты

Дополнительные измерения, включая не требуемые для исследования лабораторные анализы, проводятся по клиническим показаниям. Результаты всех лабораторных испытаний, требуемых настоящим протоколом, записываются.

11. Оценки эффективности

Эффективность оценивается в частях A и B (эскалация дозы), а также в части C (расширение когорты). В момент времени проведения каждой оценки определяются изменения в измерениях опухоли и ответ опухоли. Оценка исходных условий в течение периода скрининга требует КТ- или МРТ-сканирования органов грудной клетки, брюшной полости и таза, а также других анатомических областей, как указано по типу опухоли отдельного субъекта и/или в истории болезни. Последующие временные точки требуют сканирования грудной клетки, брюшной полости и таза, а также других анатомических областей, которые были отсканированы на исходном уровне на основе типа опухоли отдельного субъекта и/или истории болезни. В отличие от этого, сканы мозга требуются по клиническим показателям.

Анализ конечных точек ответа выполняется в соответствии со связанными с иммунным ответом критериями оценки ответа солидных опухолей, irRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), которые отражают клинический опыт с

другими направленными на Т-клетки иммунотерапиями, в которых наблюдались субъективные и продолжительные ответы у субъектов после прогрессирования и без вмешательства альтернативной противораковой терапии (Wolchok JD, *et al.*, *Clin. Can. Res.* 2009;15(23):7412-7420). Лучший полный ответ отдельного субъекта (best overall response (BOR)), продолжительность выживаемости без прогрессирования (ВБП; progression-free survival (PFS)) и продолжительность ответа (duration of response (DOR)) рассчитывается в зависимости от обстоятельств.

Статус опухоли оценивают на исходном уровне, во время лечения (каждые 8 недель) в течение до двенадцати 8-недельных циклов терапии, а также один раз в течение периода последующего наблюдения. КТ- и МРТ-сканы повторно считывают и оценивают локально с помощью RECIST v1.1. Все сканы изображений обезличены и архивируются в их нативном формате Digital Imaging and Communications в Medicве (DICOM) как часть файла исследования субъекта.

Оценки эффективности включают ORR (например, PR + CR), DOR и PFSR в знаковые моменты времени (например, 24 недели), основанные на оценке реакции опухоли с использованием irRECIST и RECIST v1.1. Ориентиром служит 2-летняя общая выживаемость (overall survival (OS)).

12. Фармакокинетические оценки

Образцы сыворотки для фармакокинетики BMS-986016 и оценки антител к лекарственному препарату (anti-drug antibody (ADA)) собирают для всех субъектов. Образцы сыворотки для фармакокинетики BMS-936558 и оценки ADA повторно собирают для всех субъектов, зачисленных в части B и C. Образцы сыворотки анализируют на наличие BMS-986016 и BMS-936558 с помощью одобренного иммуноферментного анализа. Кроме того, отобранные образцы сыворотки анализируют с помощью поискового ортогонального способа (например, жидкостной хроматографии [LC] в сочетании с масс-спектрометрией [MS]/MS), который измеряет общее содержание BMS-986016 и/или BMS-936558.

13. Оценка исследуемых биомаркеров

Фармакодинамику лечения BMS-986016, вводимого отдельно или в комбинации с BMS-936558, оценивают с помощью количественного анализа биомаркеров в периферической крови и опухолевой ткани у первых 3-х субъектов, зачисленных на каждом уровне дозы во время фаз эскалации дозы (части A и C), и у субъектов с меланомой и раками головы и шеи во время фаз расширения когорт (часть C) исследования. Подробные расписания проведения фармакодинамических оценок приведены ниже в таблицах 5-6. Подробности

относительно требований к опухолевым тканям для субъектов в частях A, B, C исследования представлены ниже в таблице 7.

Таблица 5A: Часть A & B (эскалация дозы) - Порядок отбора проб для определения биомаркеров (только для первых 3-х субъектов на каждом уровне дозы)

Сроки сбора	**Сыворотка**	**PBMC**		**Опухоль**	**Цельная кровь**	
День исследования	**Растворимые биомаркеры (Сывороточные биомаркеры)**	**Иммунофенотипирование/ Тетрамер (Проточная цитометрия / PBMC)**	**Ex vivo Функциональный анализ (Клеточный анализ)**	**Архивная ткань[a]**	**Экспрессия генов (мРНК цельной крови)**	**SNP**
Скрининг				X		
Цикл 1						
День 1	X	X	X		X	X
День 5[a]	X					
День 8	X	X				
День 15	X	X			X	
День 29	X	X			X	
День 43	X	X	X		X	
Цикл 2						
День 29	X	X	X		X	
При прогрессировании						
При прогрессировании[b]	X	X	X	X	X	

a Посещение на 5-й день может происходить на 3-й день или 4-й день

b Необязательно; собранные после подтверждения PD

ПРИМЕЧАНИЕ: Забор всех образцов осуществляется до введения дозы

Таблица 5B: Часть A & B (эскалация дозы) - Порядок отбора проб для определения биомаркеров (только для первых 3-х субъектов на каждом уровне дозы)

Сроки отбора	**Сыворотка**	**PBMC**		**Опухоль**	**Цельная кровь**	
День исследования	**Растворимые биомаркеры (Сывороточные биомаркеры)**	**Иммунофенотипирование / Тетрамер (Проточная цитометрия / PBMC)**	**Ex vivo Функциональный анализ (Клеточный анализ)**	**Архивная ткань**	**Экспрессия генов (мРНК цельной крови)**	**SNP**
Скрининг				X		
Цикл 1						
День 1	X	X	X		X	X
День 5[b]	X					
День 8	X	X				
День 15	X	X			X	
День 29	X	X			X	
День 43	X	X	X		X	
Цикл 2						
День 29	X	X	X		X	
При прогрессировании						
При прогрессировании[b]	X	X	X	X	X	
При связанном с лекарственным препаратом AE						
При наступлении ≥ 2-й степени связанных с лекарственным средством пневмонита или неврологического AE	X	X	X			

a Посещение на 5-й день может происходить на 3-й день или 4-й день. Посещение на 8-й день может происходить на 7-й день или 9-й день.

b Необязательно; собранные после подтверждения PD

ПРИМЕЧАНИЕ: Забор всех образцов осуществляется до введения дозы

Таблица 6A: **Часть C (Расширение когорт) — Порядок отбора проб для определения биомаркеров (ТОЛЬКО для субъектов с меланомой и раком головы и шеи)**

Сроки отбора	**Сыворотка**	**PBMC**		**Опухоль**	**Цельная кровь**	
День исследования	**Растворимые биомаркеры (Сывороточные биомаркеры)**	**Иммунофенотипирование/ Тетрамер (Проточная цитометрия /PBMC)**	**Ex vivo Функциональный анализ (Клеточный анализ)**	**"Свежая" биопсия опухоли**	**Экспрессия генов (мРНК цельной крови)**	**SNP**
Скрининг				X[a]		
Цикл 1						
День 1	X[b]	X	X		X	X
День 5[c]	X					
День 8	X	X				
День 15	X	X			X	
День 29	X	X			X	
День 43	X	X	X		X	
День 50-56				X[d]		
Цикл 2						
День 29	X	X	X		X	
При прогрессировании						
При прогрессировании[e]	X	X	X	X	X	

ПРИМЕЧАНИЕ: Забор всех образцов осуществляется до введения дозы

[a] Свежая биопсия опухоли является обязательной для субъектов с меланомой и раком шеи и головы в части C.

[b] Сыворотка и плазма в день 1 цикла 1. Только сыворотка во всех других временных точках.

[c] Посещение на 5-й день может происходить на 3-й день или 4-й день

[d] Свежая биопсия опухоли является обязательной для субъектов с меланомой и раком шеи и головы в части C. Биопсию получают в любое время в течение цикла 1, 8-й недели (дни 50-56), в то же время, что и проведение диагностической визуализации.

[e] Дополнительно; собранные после подтверждения PD

Таблица 6A: Часть C (Расширение когорт) — Порядок отбора проб для определения биомаркеров (ТОЛЬКО для субъектов с меланомой и раком головы и шеи)

Сроки отбора	**Сыво-ротка**	**Плазма**	**PBMC[b]**		**Опухоль**	**Цельная кровь**	
День исследования	**Раство-римые биомар-керы**	**(Сыво-роточ-ные биомар керы)**	**Иммуно-фенотипи-рование/- Тетрамер (Проточ-ная цитомет-рия/ PBMC)**	**Ex vivo Функцио-нальный анализ (Клеточный анализ)**	**"Свежая" биопсия опухоли**	**Экспрес-сия генов (мРНК цельной крови)**	**SNP**
Скрининг					X[a]		
Цикл 1							
День 1	X	X	X	X		X	X
День 5[c]	X						
День 8[c]	X		X				
День 15	X		X			X	
День 29	X	X	X			X	
День 36	X		X			X	
День 43	X	X	X	X		X	
День 50-56					X[d]		
Цикл 2							
День 29	X		X	X		X	
При прогрессировании							
При прогрессировании[e]	X		X	X	X	X	

При связанном с лекарственным препаратом АЕ							
При наступлении ≥ 2-й степени связанных с лекарственным средством пневмонита или неврологического АЕ	X		X	X			

a Свежая биопсия опухоли является обязательной для субъектов с меланомой и раком шеи и головы в части C.

b Образцы PBMC собирают только для субъектов в США, не является обязательным для субъектов вне США.

c Посещение на 5-й день может происходить на 3-й день или 4-й день. Посещение на 8-й день может происходить на 7-й день или 9-й день.

d Свежая биопсия опухоли является обязательной для субъектов с меланомой и раком шеи и головы в части C. Биопсию получают в любое время в течение цикла 1, 8-й недели (дни 50-56), в то же время, что и проведение диагностической визуализации.

e Дополнительно; собранные после подтверждения PD

Таблица 7: Требования к опухолевой ткани для частей A, B и C

Часть исследования	**Часть A and B (Эскалация дозы)**	**Часть C (Расширение когорт)**	
Субъекты	ВСЕ субъекты в части A или B	Субъекты с меланомой и опухолями шеи и головы ТОЛЬКО	Субъекты с NSCLC или желудочной аденокарцино-мой ТОЛЬКО
Тип образца	Архивированная ткань опухоли. Если архивированный образец отсутствует, необходимо получить "свежую" биопсию опухоли перед лечением	Обязательные "свежие" биопсии (перед и во время лечения)	Архивированная ткань опухоли. Если архивированный образец отсутствует, необходимо получить "свежую" биопсию опухоли перед лечением
При прогрессиро-вании	Необязательная "свежая" биопсия опухоли после подтверждения PD	Необязательная "свежая" биопсия опухоли после подтверждения PD	Необязательная "свежая" биопсия опухоли после подтверждения PD

Растворимые биомаркеры (Сывороточные биомаркеры) - части A, B, и C

Сывороточные уровни хемокинов, цитокинов и ассоциированных с опухолью растворимых белков перед лечением и во время лечения оценивают с помощью способов, которые включают, но не ограничиваются ими, ELISA или мультиплексные анализы. Анализируемые маркеры включают маркеры воспаления, активации иммунной системы, факторы роста опухоли хозяина и полученные из опухоли белки.

Противоопухолевые антитела (Сывороточные биомаркеры) - части A, B и C

Лечение с помощью BMS-986016 и BMS-936558 может привести к образованию новых или увеличению содержания существующих антител к опухолевым антигенам. Оценка антител к панели из > 8000 белков осуществляется с использованием сыворотки крови, полученной перед лечением и во время лечения в мультиплексных анализах и анализах ELISA. Полученные данные используются для изучения того, связаны ли противоопухолевые антитела с клиническим ответом и параметрами безопасности, а

также для получения информации о фармакодинамике введения лекарственных препаратов.

Иммунофенотипирование (проточная цитометрия/PBMC) - части A, B и C

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) используются для характеристики и количественного определения активации и регуляторного статуса миелоидных и лимфоидных клеток с помощью полихромной проточной цитометрии. Подмножества клеток, характеризующихся иммунофенотипированием, включают наивные, активированные и истощенные популяции эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти, регуляторных Т-клеток и клеток-супрессоров, происходящих из миелоидных клеток.

Ex vivo Функциональный анализ (Клеточный анализ) - части A, B и C

Для того чтобы оценить, восстанавливают ли BMS-986016 и BMS-936558 активацию и функцию Т-клеток, PBMC изолируют и подвергают криоконсервации. Функциональный статус эффекторных Т-клеток, включая, но не ограничиваясь ими, IFN-γ и гранзим B, оценивают по окрашиванию с помощью проточной цитометрии.

Экспрессия генов периферической крови (мРНК цельной крови) и экспрессия опухолевых генов - части A, B и C

Уровень экспрессии генов, связанных с ответом на BMS-986016 ± BMS-936558, определяют количественно с помощью микрочипов и/или анализом количественной ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-анализ) в цельной крови и опухолевых образцах. Анализ включает в себя, но не обязательно ограничиваются ими, гены, кодирующие BMS-986016-стимулированные эффекторные функции (перфорин, гранзим B и IFN-γ), и гены, кодирующие Т-клеточные костимуляторные рецепторы (PD-1, PD-L1 и CTLA-4).

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (Сывороточные (плазменные) биомаркеры) - Часть C

Наличие бесклеточной ДНК в циркулирующей крови является хорошо документированным явлением. Фрагменты ДНК попадают в поток крови из делящихся клеток во время клеточной пролиферации или гибели клеток. У пациентов с раком, часть такой ДНК имеет опухолевое происхождение и называется циркулирующей опухолевой ДНК (circulating tumor DNA (ctDNA)). Хотя и небольшого размера, фрагменты ДНК имеют в среднем от 180 до 200 пар оснований, и специфические геномные области могут быть амплифицированы с ПЦР. Кроме того, некоторые исследования выявили в ctDNA мутации, которые точно соответствуют мутациям из материнской опухоли. Используя

ткани и плазму от субъектов с известными "driver" мутациями в меланоме или раке головы и шеи, применяется технология BEAMing для подсчета частоты мутаций в циркуляции.

Анализ на полиморфизм единичного нуклеотида (Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) - части A, B и C

Для того, чтобы выявить потенциальные полиморфизмы, связанные с безопасностью и эффективностью BMS-986016, выбранные гены оценивают на одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP). Гены, представляющие интерес, включают, но не ограничиваются ими, PD-1, PD-L1, MHC класс II, LAG-3 и CTLA-4.

Анализ биопсии опухоли - части A и B

Опухолевую ткань собирают от всех испытуемых в части протокола с эскалацией дозы. Иммуногистохимия используется для оценки количества и состава иммунных инфильтратов для определения подмножества иммунных клеток, присутствующих в опухолевой ткани FFPE до воздействия BMS-986016 и BMS-936558 и потенциально после воздействия BMS-986016 и BMS-936558. Данные IHC-анализы включают, но не обязательно ограничиваться ими, следующие маркеры: CD4, CD8, LAG-3, MHC II, PD-1, PD-L1 и PD-L2. Между выполненными анализами производят корреляции между генной экспрессией и IHC-экспрессией, если считается, что они информативны.

Измерения на основе опухолевых биомаркеров - Часть C

Парные биопсии опухоли, выполненные до и во время лечения, являются обязательными для всех субъектов с меланомой или раком головы и шеи, которые зачислены в часть C (расширение когорт). Субъекты, для которых соответствующие парные биопсии до и во время лечения не собраны, могут быть заменены.

Субъекты имеют по меньшей мере одно опухолевое поражение, достаточно большое, чтобы пройти повторные биопсии (биопсии до и во время лечения) с помощью полой иглы (минимальный размер 18 калибра), или имеют по меньшей мере 2 различных опухолевых поражения, доступных для толстоигольной или эксцизионной биопсий. Ожидаемая длина сердечника иглы должна быть больше 5 мм. Биопсия пробойником является приемлемой для кожных опухолевых поражений. Тонкоигольные аспирационные биопсии не принимаются. В каждой временной точке берут по меньшей мере две кор-биопсии, но настоятельно рекомендуется сбор дополнительных образцов, если он считается исследователем клинически безопасным. Оценка качества биопсии патологоанатомом настоятельно рекомендуется во время процедуры. Все собранные биопсии должны иметь подробный отчет о патологии, представленный с образцом.

Образцы биопсии опухоли получают с согласия субъектов до и во время лечения с BMS-986016 и BMS-936558, чтобы охарактеризовать популяции иммунных клеток и экспрессию отдельных опухолевых маркеров. Биопсийные образцы используются для следующих оценок:

• *Характеристика TIL и опухолевых антигенов.* Иммуногистохимия используется для оценки количества и состава иммунных инфильтратов для определения подмножества иммунных клеток, присутствующих в опухолевой ткани FFPE до и после воздействия BMS-986016 и nivolumab. Такие IHC-анализы включают в себя, но не ограничиваются ими, следующие маркеры: CD4, CD8, LAG-3, MHC II, PD-1, PD-L1 и PD-L2. Корреляции между генной экспрессией и IHC-экспрессией делают между выполненными анализами, если считается, что они информативны.

• *Лазерная захватывающая микродиссекция.* Выделение опухоли и/или TIL на срезах FFPE осуществляется с помощью лазерной захватывающей микродиссекции (laser capture microdissection (LCM)) для высокопропускного профилирования молекулярных явлений внутри микроокружения опухоли.

• *Характеристика Т-клеточного репертуара.* Секвенирование ДНК выполняется на опухолевой ткани FFPE до и после лечения для оценки состава Т-клеточного репертуара. Низкое разнообразие Т-клеточных рецепторов может быть плохим прогностическим фактором общей выживаемости у больных метастатическим раком молочной железы. В настоящее время существует недостаточное понимание разнообразия рецепторов Т-клеток как фактора, предсказывающего ответ на иммунотерапию, учитывая, что основным механизмом BMS-936558 и BMS-986016 гипотетически является функциональное восстановление Т-клеточного противоопухолевого иммунитета. Таким образом, характеристика многообразия Т-клеточного компартмента как в периферической части, так и в опухоли, на исходном уровне и во время лечения осуществляется с помощью секвенирования следующего поколения ДНК Т-клеточного рецептора. Анализ Т-клеточного репертуара также выполняется на ДНК, выделенной из периферической крови, чтобы сравнить статус опухоли и репертуар периферических Т-клеток до и после лечения.

• *Профилирование экспрессии генов.* Опухолевые биопсии, которые собраны в RNAlater или подобном реагенте, исследуют на генную экспрессию мРНК с помощью технологии набора микрочипов генов Affymetrix и/или количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (кПЦР) для выявления экспрессии выбранных генов, связанных с иммунитетом.

• *In situ экспрессия цитокинов и негативных регуляторов.* Биопсии опухолей количественно оценивают на наличие РНК, включая CD3, IFN-γ, LAG-3 и PD-1.

Субъектам, чьи биопсии для скрининга дают недостаточное количество или качество ткани, разрешено продолжать участие в исследовании. Если во время лечения биопсия не увенчалась успехом, субъекты также продолжают участие в исследовании. Таких субъектов заменяют для получения 48 субъектов с адекватными парными опухолевыми биопсиями. Если субъекты имеют ответ на лечение, биопсии во время лечения могут оказаться невозможными. В данном случае субъекты также продолжают участвовать в исследовании.

Опухолевую ткань, которую получают из таких биопсий, делят поровну на FFPE- и замороженные образцы, которые могут быть использованы для гистологического подтверждения меланомы, а также для анализов, перечисленных выше.

Биопсии делают под местной анестезией или в условиях седации с сохранением сознания. Следуют институциональным принципам для безопасного выполнения биопсий. Эксцизионные биопсии проводят, чтобы получить образцы биопсии опухоли. Инвазивные процедуры, которые требуют общей анестезии, не выполняются для получения образца биопсии. Однако, если для клинических показаний проводится хирургическое вмешательство, избыток ткани опухоли используется для исследовательских целей с согласия субъекта.

14. Оценки иммуногенности

Образцы сыворотки, собранные в определенные временные точки, анализируют с помощью проверенного анализа иммуногенности. Отобранные образцы сыворотки анализируют поисковым ортогональным способом, который измеряет анти-BMS-986016 или анти-BMS-936558. Потенциальные результаты, полученные из любого ортогонального способа, предназначены как информативные для технологических исследовательских целей и повторно не сообщаются.

Кроме того, специальные образцы сыворотки, предназначенные для оценки фармакокинетических параметров или биомаркеров, используются для анализа иммуногенности при необходимости (например, недостаточный объем для полной оценки иммуногенности или для слежения за нежелательным явлением, которое, как подозревают, связано с иммуногенностью).

15. Нежелательные явления

Нежелательное явление (adverse event (AE)) определяется как любое новое нежелательное медицинское возникновение или обострение уже существующего

медицинского состояния у участвующего в клиническом исследовании субъекта, которому вводят исследуемый (лекарственный) продукт, и которое не обязательно имеет причинную связь с данным лечением. Поэтому АЕ представляет собой любой нежелательный и непреднамеренный признак (например, данные об отклонении лабораторных показателей от нормы), симптом или заболевание, которое совпадает по времени с использованием исследуемого продукта, независимо от того, считается или не считается связанным с исследуемым продуктом.

Причинно-следственная связь с исследуемым лекарственным препаратом определяется врачом и используется для оценки всех нежелательных явлений (АЕ). Случайная взаимосвязь может быть одним из следующего:

Связанное: Существует разумная причинно-следственная связь между введением исследуемого лекарственного средства и АЕ.

Не связанное: Не существует разумная причинно-следственная связь между введением исследуемого лекарственного средства и АЕ.

Термин "разумная причинно-следственная связь" означает, что есть основания полагать наличие причинно-следственной связи.

Серьезные нежелательные явления

Серьезное нежелательное явление (serious adverse event (SAE)) представляет собой любое нежелательное медицинское явление, которое при любой дозе:

• приводит к смерти

• является опасным для жизни (определяется как явление, при котором субъект находится под угрозой смерти в момент явления; оно не относится к явлению, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы было более серьезным)

• требует стационарной госпитализации или вызывает продление существующей госпитализации

• приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности

• является врожденной аномалией/врожденным дефектом

• является важным медицинским явлением (определяется как медицинское явление(я), которое может не быть немедленно угрожающим жизни или привести к смерти или госпитализации, но, основываясь на соответствующей медицинской и научной оценке, может поставить под угрозу субъект или может потребовать вмешательства (например, медицинское, хирургическое), чтобы предотвратить один из других серьезных результатов, перечисленных в определении выше). Примеры таких явлений включают в себя, но не ограничиваются ими, интенсивное лечение в отделении неотложной помощи

или в домашних условиях для аллергического бронхоспазма; патологические изменения крови или конвульсии, которые не приводят к госпитализации.) Потенциальное лекарственно-индуцированное повреждение печени (drug induced liver injury (DILI)) также считается важным медицинским явлением.

Подозреваемая передача инфекционного агента (например, патогенного или непатогенного) через исследуемый препарат представляет собой SAE. Хотя беременность, передозировка, рак и лекарственно-индуцированное повреждение печени (DILI) не всегда являются серьезными по регламентирующему определению, к данным явлениям надо относиться как к SAE. Любой компонент конечной точки исследования, который рассматривается как связанный с исследуемой терапией (например, смерть является конечной точкой, если смерть произошла из-за анафилаксии, об анафилаксии должно быть сообщено), сообщается как SAE.

Следующие госпитализации не считаются SAE:

-поступление в отделение неотложной помощи или другое отделение больницы длительностью < 24 часов, что не приводит к госпитализации (если не рассматривать как важное медицинское или опасное для жизни явление)

-плановая операция, запланированная до подписания согласия

-поступление в медицинское учреждение согласно протоколу для плановой медицинской/хирургической процедуры

-процедура оценки состояния здоровья, требующая поступления в медицинское учреждение для оценки базового/трендового состояния здоровья (например, процедура колоноскопии)

-поступление в медицинское учреждение/хирургическое отделение не для поправки плохого состояния здоровья и планируемое до включения в исследование. В данных случаях требуется соответствующая документация.

- поступление в медицинское учреждение из-за другого жизненного обстоятельства, которое не имеет никакого отношения к состоянию здоровья и не требует никакого медицинского/хирургического вмешательства (например, отсутствие жилья, экономическая неадекватность, возможность передышки для ухаживающей персоны, семейные обстоятельства, административные причины).

После письменного согласия субъекта на участие в исследовании все SAE, будучи связанными или не связанными с исследуемым препаратом, собирают, включая и те, которые, как полагают, связаны с процедурами, предписанными протоколом. Собирают все SAE, которые происходят во время периода скрининга и в течение 135 дней после

прекращения приема препарата. Если это применимо, собирают SAE, которые относятся к более поздней процедуре, предписанной протоколом (например, последующая биопсия кожи). За всеми SAE наблюдают до разрешения или стабилизации проблемы.

Незначительные нежелательные явления

Несерьезное нежелательное явление представляет собой AE, которое не классифицируется как серьезное. Сбор информации о несерьезных AE начинается в начале приема исследуемого препарата и продолжается в течение 135 дней после прекращения приема препарата. За несерьезными AE наблюдают до разрешения или стабилизации проблемы или сообщают о них в виде SAE, если они становятся серьезными. Последующее наблюдение также требуется для несерьезных AE, которые вызывают прерывание или прекращение приема исследуемого препарата, и для тех несерьезных AE, которые присутствуют в конце исследуемого лечения в зависимости от обстоятельств. Все выявленные несерьезные AE записывают и описывают на странице CRF (бумажной или электронной) о несерьезных AE.

Завершение дополнительных CRF запрашивается для AE и/или отклонений лабораторных показателей от нормы, о которых сообщается/выявляется в ходе исследования.

16. Статистический анализ

Определение размера выборки

Эскалация дозы (части A и C): Размер образца при каждой дозе зависит от наблюдаемой токсичности и не может быть точно определен. Часть A и часть B имеют от 3 до 9 субъектов в каждой когорте.

Расширение когорт (Часть C): Расширение когорт позволяет лучше оценить уровень токсичности и обеспечивает лучшую точность вокруг предварительных оценок эффективности. Если ≤ 5 из 16 субъектов (то есть ~ 30% в когорте) испытывают токсичность, то существует по меньшей мере 90% достоверности того, что истинный уровень токсичности не превышает 50,4% (основанный на функции биномиального распределения Clopper-Pearson (точный интервал) 1-сторонний 90%-ный доверительный интервал). Размер выборки из 16 субъектов в когорте позволяет также оценить долю субъектов с объективным ответом (то есть CR + PR) в когорте таким образом, что максимальное отдаление между расчетным уровнем и любым пределом точного 2-стороннего 95%-ного доверительного интервала Clopper-Pearson составляет 27,4%.

Популяции для анализов

• *Все зачисленные субъекты - Анализируемый набор*: Данная анализируемая совокупность содержит всех субъектов (включая неудачи при скрининге), которые подписали информированное согласие на исследование.

• *Все субъекты, получавшие лечение - Анализируемый набор*: Данная анализируемая совокупность включает в себя всех субъектов, которые получают любой лекарственный препарат.

• *Субъекты с оцениваемым ответом*: Данная анализируемая совокупность включает в себя всех субъектов, которые получают любой исследуемой препарат, имеют оценку исходной опухоли, обусловленной измеряемым заболеванием, и одно из следующих: (1) по меньшей мере одну оценку оцениваемой опухоли во время лечения, (2) клиническое прогрессирование или (3) смерть до первой оценки опухоли во время лечения.

• *Совокупность для фармакокинетического анализа BMS-986016*: Данная анализируемая совокупность включает в себя всех субъектов, которые получают BMS-986016 и имеют по меньшей мере один действительный параметр PK, который будет включен в статистические анализы PK-данных BMS-986016.

• *Совокупность для анализа иммуногенности BMS-986016*: Данная анализируемая совокупность включает в себя всех субъектов, которые получают BMS-986016 и имеют по меньшей мере один доступный образец иммуногенности BMS-986016.

• *Совокупность для анализа иммуногенности BMS-936558*: Данная анализируемая совокупность включает в себя анализ всех субъектов, которые получают BMS-936558 и имеют по меньшей мере один доступный образец иммуногенности BMS-936558.

• *Совокупность для фармакодинамического анализа*: Данная анализируемая совокупность включает в себя всех субъектов, для которых фармакодинамические измерения доступны на исходном уровне и по меньшей мере в одной другой временной точке.

Конечные точки

Первичной конечной точкой данного исследования фазы 1 является безопасность, измеряемая по уровням AE, серьезных нежелательных явлений (SAE), смертей и отклонений лабораторных показателей от нормы (например, 3-я степень или выше согласно CTCAE v 4), оцененная во время лечения и наблюдения сроком до 135 дней. Все субъекты, которые получают по меньшей мере одну дозу BMS-986016 или BMS-936558, анализируются на предмет безопасности.

PK BMS-986016, который вводят как самостоятельно, так и в сочетании с BMS-936558, оценивают как вторичную цель с использованием следующих конечных точек,

полученных из данных о концентрации в сыворотке крови в зависимости от времени в цикле 1 и цикле 3:

Cmax	Максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке
Tmax	Время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в сыворотке
Ctrough	Наименьшая наблюдаемая концентрация в сыворотке в фазе "плато"
Ctau	Концентрация в конце интервала дозирования (например, концентрации через 336 часов)
Css,avg	Средняя концентрация во время интервала дозирования ([AUC(TAU)/tau]
AUC(TAU)	Площадь под фармакокинетической кривой в одном интервале дозирования
CLT	Общий клиренс
Vss	Объем распределения в равновесном состоянии
T-HALFeff AUC	Эффективный период полувыведения, который объясняет наблюдаемую степень накопления AUC
T-HALFeff Cmax	Эффективный период полувыведения, который объясняет наблюдаемую степень накопления Cmax
AI_AUC	Индекс накопления; отношение AUC(TAU) в равновесном состоянии к AUC(TAU) после первой дозы
AI_Cmax	Индекс накопления Cmax; отношение Cmax в равновесном состоянии к Cmax после первой дозы
AI_Ctau	Индекс накопления Ctau; отношение Ctau в равновесном состоянии к Ctau после первой дозы
DF	Степень колебания или индекс флуктуации ([Cmax - Ctau]/Css,avg)

Значения PK параметров отдельного субъекта получены с помощью анализов с применением некомпартментальной модели по утвержденной программе анализа PK. Для анализов используются действительные времена.

Эффективность

Эффективность оценивается как вторичная цель с использованием конечных точек, описанных ниже для irRECIST и RECIST v1.1. В целях контроля за здоровьем пациента,

принятие клинических решений основывается на RECIST. Статистический анализ и отчетность основаны на обоих критериях.

• *Лучший полный ответ* (*Best overall response (BOR)*) представляет собой лучший зарегистрированный ответ при осуществлении записи с самого начала исследуемого лечения до последнего протокола с конкретной оценкой опухоли (например, последующий визит через 30 дней) с учетом любых требований для подтверждения на основе критериев RECIST v1.1 или irRECIST. CR- или PR-определения, включенные в оценку BOR, подтверждаются последовательной второй (подтверждающей) оценкой, удовлетворяющей критериям ответа, и выполняются по меньшей мере через 4 недели после того, как критерии для ответа первый раз соответствуют требованиям.

• *Частота объективного ответа* (*Objective response rate (ORR)*) определяется как общее число субъектов, чей BOR представляет собой CR или PR, деленный на общее число субъектов в популяции, представляющей интерес.

• *Продолжительность ответа* (*Duration of response (DOR)*), вычисленная только для субъектов с BOR от CR или PR, определяется как количество дней между датой первого ответа и последующей датой прогрессирования заболевания, объективно документированной на основе критериев (RECIST v1.1 или irRECIST), или смертью, в зависимости от того, что наступит раньше. Для тех субъектов, которые остаются живыми и не испытывают прогрессирование или получают последующую терапию, длительность ответа цензурируется по дате последнего протокола конкретной оценки опухоли. Субъекты, получающие последующую терапию, цензурируются в начале последующей терапии.

• *Выживаемость без прогрессирования* (ВБП; *Progression-free survival (PFS)*) определяется как вероятность того, что субъект останется без прогрессирования заболевания и выживет. Вероятность вычисляется на основе количества дней между первой дозой исследуемого препарата и прогрессированием заболевания (как определено RECIST или irRECIST) или смертью. Для тех субъектов, которые остаются живыми и не испытывали прогрессирования, PFS цензурирована по дате последнего протокола конкретной оценки опухоли.

Данные конечные точки определяются на основе измерений опухолей, осуществляемых каждые 8 недель в течение периода лечения (до двенадцати 8-недельных циклов), и один раз в течение периода клинического наблюдения (30 дней), в общей сложности, на протяжении ~ 1,9 лет.

Иммуногенность

На уровне образца, отдельные образцы характеризуются как ADA-положительные или ADA-отрицательные. Субъект считается имеющим исходно положительный образец, если последний образец до начала лечения является ADA-положительным. Например, образец, взятый после начала лечения от субъекта, который исходно является ADA-отрицательным, считается ADA-положительным, если обнаруживается ADA. Образец, взятый после начала лечения от субъекта, который является ADA-положительным, исходно считается ADA-положительным, если существует соответствующее увеличение титра (величина увеличения титра, которая сочтена уместной, может варьироваться в зависимости от лекарственного средства и анализа, и указана в плане статистического анализа). На уровне субъекта, соответствующие ADA конечные точки могут включать в себя:

• Долю субъектов с исходно ADA-положительным образцом

• Долю ADA-положительных больных (находящихся на лечении и в целом)

• Долю субъектов, которые являются постоянно положительными (например, 2 или более последовательных ADA-положительных образцов с адекватным временным промежутком между ними)

• Долю субъектов, которые имеют нейтрализующие антитела, обнаруженные в одном или более образцах

Централизованно считываемые ECG (части A и C)

В части A и части B QTc оценивают центральным считывателем при последующем визите 1, и на 1-й день цикла 1 и цикла 3 (временные точки до введения дозы и через 4 часа после введения дозы). Данные оценки используются для решения вторичной задачи оценки влияния BMS-986016, вводимого отдельно и в сочетании с BMS-936558, на QTc. ECG, оцениваемые локально исследователем, также собираются в начале каждого цикла.

Конечные точки биомаркеров

Конечные точки биомаркеркеров из периферической крови, как правило, измеряют в нескольких временных точках и оценивают как прогнозирующие и фармакодинамические маркеры в контексте целей, связанных с биомаркерами. Они могут включать в себя такие измерения, как оценки уровней и изменений по сравнению с исходными уровнями, осуществляемые в каждой запланированной временной точке, следующего:

• Сывороточных растворимых факторов

• Доли конкретных субпопуляций лимфоцитов/уровней экспрессии Т-клеточных костимуляторных маркеров, которую оценивают с помощью проточной цитометрии

• Экспрессии генов, кодирующих BMS-986016-стимулированные эффекторные функции (перфорин, гранзим B и IFN-γ), и генов, кодирующих Т-клеточные костимулирующие рецепторы (PD-1, PD-L1 и CTLA-4).

• Процента субъектов, экспрессирующих единичные нуклеотидные полиморфизмы генов, связанные с PD-1 (на SNP)

• Измерения количества и разнообразия антител, наблюдаемых к ассоциированным с опухолью антигенам (часть C только)

Конечные точки биомаркеркеров из опухолевых биопсий изучаются преимущественно в целях выявления базовых маркеров прогнозирования эффективности, так как для большинства субъектов их измеряют только на исходном уровне. Для подмножества субъектов, которые имеют биопсии, полученные как перед лечением, так и во время лечения, исследуются фармакодинамические ассоциации. Конечные точки могут включать в себя такие измерения, как уровни, предшествующие лечению, и изменение уровней, наблюдаемые во время лечения:

• Функциональный статус лимфоцитов определяется как процент CD8+ Т-клеток, положительных в отношении экспрессии IFN-γ и гранзима B, и геометрическая средняя интенсивность (логарифмическая шкала) CD8+ клеток, которые являются положительными в отношении экспрессии IFN-γ и гранзима B (через ex vivo функциональный анализ)

• Экспрессия генов, кодирующих BMS-986016-стимулированные эффекторные функции (перфорин, гранзим B и IFN-γ), и генов, кодирующих Т-клеток костимуляторных рецепторов (PD-1, PD-L1 и CTLA-4)

• IHC-оценка наличия/отсутствия и интенсивности (измеренная с использованием дискретной шкалы: например, 0, 1, 2, 3, 4) экспрессии LAG-3, MHC класс II, PD-1, PD-L1 и PD-L2.

Соответствующее функциональное преобразование данных поисковых измерений применяется по мере необходимости.

Фармакокинетика

Данные по зависимости концентрации BMS-936558 от времени в запланированных временных точках, соответствующих значению наименьшей концентрации в фазе "плато" (Ctrough) и концентрации на момент окончания инфузии, оцениваются как поисковая конечная точка. Измерения собираются на лечении (до 12 циклов), а также на протяжении срока до 135 дней во время последующего за лечением наблюдения.

Параметры PK для BMS-986016 рассчитываются с использованием анализов с применением некомпартментальной модели. Сводные статистические данные табулированы для PK-параметров для BMS-986016 дозой и днем исследования/циклом. Для того, чтобы описать связь данных параметров с дозой BMS-986016, графики разброса Cmax и AUC(TAU) в сравнении с дозой предоставляются для каждого дня/цикла измерения. Дозовая пропорциональность BMS-986016 при введении отдельно или совместном введении с BMS-936558 также оценивается на основе степенной модели (power model). Для наименьших концентраций BMS-986016 повторно строили графики зависимости от дня исследования и цикла. Концентрации BMS-936558 в конце инфузии и наименьшие концентрации BMS-936558 в фазе "плато" (Ctrough) сведены в таблицу, используя сводные статистические данные.

СВОДНАЯ ТАБЛИЦА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO:	**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ**
1	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) (вариабельная область подчеркнута; константная область выделена жирным шрифтом) QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGE BHRGSTNSNPSLKSRVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYS DYEYNWFDPWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK** **DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT** **YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT** **LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY** **RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT** **LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS** **DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK***
2	Аминокислотная последовательность легкой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) (вариабельная область подчеркнута; константная область выделена жирным шрифтом) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQ GTNLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV** **DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG** **LSSPVTKSFNRGEC***
3	Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWI

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
	GEBHRGSTNSNPSLKSRVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFG YSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSS
4	Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccct gtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgattactactggaact ggatccgccagcccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcat cgtggaagcaccaactccaacccgtccctcaagagtcgagtcaccctatcact agacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaggtctgtgaccgccgcgg acacggctgtgtattactgtgcgtttggatatagtgactacgagtacaactgg ttcgacccctggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
5	Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQ GTNLEIK
6	Нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaag agccaccctctcctgcagggccagtcagagtattagcagctacttagcctggt accaacagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcatccaac agggccactggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtctgggacagactt cactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtc agcagcgtagcaactggcctctcacttttggccaggggaccaacctggagatc aaa

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
7	Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) DYYWN
8	Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) EBHRGSTNSNPSLKS
9	Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) GYSDYEYNWFDP
10	Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) RASQSISSYLA
11	Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) DASNRAT
12	Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) QQRSNWPLT

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
13	Аминокислотная последовательность человеческого LAG-3 MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQD LSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVG PGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDR ALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQ GRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLG LEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDN GDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKL LCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERL LGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLTLGVLSLLLLVTGAFGFHLW RRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL*
14	Эпитоп LAG-3 PGHPLAPG
15	Эпитоп LAG-3 HPAAPSSW
16	Эпитоп LAG-3 PAAPSSWG
17	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (вариабельная область подчеркнута; константная область выделена жирным шрифтом)

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDT AVYYCATNDDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK**
18	Аминокислотная последовательность легкой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (вариабельная область подчеркнута; константная область выделена жирным шрифтом) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPR TFGQGTKVEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**
19	Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:4 из WO 2006/121168) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAV IWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATND DYWGQGTLVTVSS
20	Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168)

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
	(SEQ ID NO:60 из WO 2006/121168) cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc gac tgt aaa gcg tct gga atc acc ttc agt aac tct ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca gtt att tgg tat gat gga agt aaa aga tac tat gca gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg ttt ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aca aac gac gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca
21	Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:11 из WO 2006/121168) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQ GTKVEIK
22	Нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:67 из WO 2006/121168) gaa att gtg ttg aca cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agt agt tac tta gcc tgg tac caa cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag agt agc aac tgg cct cgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa
23	Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:18 из WO 2006/121168) NSGMH

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
24	Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:25 из WO 2006/121168) VIWYDGSKRYYADSVKG
25	Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:32 из WO 2006/121168) NDDY
26	Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:39 из WO 2006/121168) RASQSVSSYLA
27	Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:46 из WO 2006/121168) DASNRAT
28	Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи Анти-PD-1 mAb (BMS936558; 5C4 в WO 2006/121168) (SEQ ID NO:53 из WO 2006/121168) QQSSNWPRT

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
29	Полная последовательность PD-1 (GenBank регистрационный №: U64863) agtttccctt ccgctcacct ccgcctgagc agtggagaag gcggcactct ggtggggctg ctccaggcat gcagatccca caggcgccct ggccagtcgt ctgggcggtg ctacaactgg gctggcggcc aggatggttc ttagactccc cagacaggcc ctggaacccc cccaccttct tcccagccct gctcgtggtg accgaagggg acaacgccac cttcacctgc agcttctcca acacatcgga gagcttcgtg ctaaactggt accgcatgag ccccagcaac cagacggaca agctggccgc cttccccgag gaccgcagcc agcccggcca ggactgccgc ttccgtgtca cacaactgcc caacgggcgt gacttccaca tgagcgtggt cagggcccgg cgcaatgaca gcggcaccta cctctgtggg gccatctccc tggcccccaa ggcgcagatc aaagagagcc tgcgggcaga gctcagggtg acagagagaa gggcagaagt gcccacagcc caccccagcc cctcacccag gccagccggc cagttccaaa ccctggtggt tggtgtcgtg ggcggcctgc tgggcagcct ggtgctgcta gtctgggtcc tggccgtcat ctgctcccgg gccgcacgag ggacaatagg agccaggcgc accggccagc ccctgaagga ggacccctca gccgtgcctg tgttctctgt ggactatggg gagctggatt tccagtggcg agagaagacc ccggagcccc ccgtgccctg tgtccctgag cagacggagt atgccaccat tgtctttcct agcggaatgg gcacctcatc ccccgcccgc aggggctcag ccgacggccc tcggagtgcc cagccactga ggcctgagga tggacactgc tcttggcccc tctgaccggc ttccttggcc accagtgttc tgcagaccct ccaccatgag cccgggtcag cgcatttcct caggagaagc aggcagggtg caggccattg caggccgtcc aggggctgag ctgcctgggg gcgaccgggg ctccagcctg cacctgcacc aggcacagcc ccaccacagg actcatgtct caatgcccac agtgagccca ggcagcaggt gtcaccgtcc cctacaggga gggccagatg cagtcactgc ttcaggtcct gccagcacag agctgcctgc gtccagctcc ctgaatctct gctgctgctg ctgctgctgc tgctgctgcc tgcggcccgg ggctgaaggc gccgtggccc tgcctgacgc cccggagcct cctgcctgaa cttgggggct ggttggagat ggccttggag cagccaaggt gcccctggca gtggcatccc gaaacgccct ggacgcaggg cccaagactg ggcacaggag tgggaggtac atggggctgg ggactcccca ggagttatct gctccctgca ggcctagaga agtttcaggg aaggtcagaa gagctcctgg ctgtggtggg cagggcagga aacccctccc acctttacac atgcccaggc agcacctcag gccctttgtg gggcagggaa gctgaggcag taagcgggca ggcagagctg gaggcctttc aggccagcca gcactctggc ctcctgccgc cgcattccac cccagcccct cacaccactc gggagaggga catcctacgg tcccaaggtc aggagggcag ggctggggtt gactcaggcc cctcccagct gtggccacct gggtgttggg agggcagaag tgcaggcacc tagggccccc catgtgccca ccctgggagc tctccttgga acccattcct gaaattattt aaaggggttg gccgggctcc caccagggcc tgggtgggaa ggtacaggcg ttcccccggg gcctagtacc cccgcgtggc ctatccactc ctcacatcca cacactgcac ccccactcct ggggcagggc caccagcatc caggcggcca gcaggcacct gagtggctgg gacaagggat ccccccttccc tgtggttcta ttatattata attataatta aatatgagag catgct
	Нуклеотидная последовательность тяжелой цепи

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
	Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccct cacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgattactactggaactggatccgccag cccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatcgtggaagcaccaact ccaacccgtccctcaagagtcgagtcaccctatcactagacacgtccaagaaccagtt ctccctgaagctgaggtctgtgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgtttg gatatagtgactacgagtacaactggttcgacccctggggccagggaaccctggtcacc gtctcctcagctagcaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctg ggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttc ccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctaca cctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgcc cagcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgag gtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataat gccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaa cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa caaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccc catcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagt gggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagca ggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacac acagaagagcctctccctgtctctgggtaaatga
	Нуклеотидная последовательность легкой цепи Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtatt agcagctacttagcctggtaccaacagaaacct ggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcatccaacagggccactggcatcccag ccaggttcagtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttattactgtca gcagcgtagcaactggcctctcacttttggccaggggaccaacctggagatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatctt cccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacag

SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
	tggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcct cagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagct cgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttag

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение:

(a) анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, и

(b) анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21,

в производстве фармацевтической композиции для лечения солидной опухоли у пациента-человека, где указанная фармацевтическая композиция содержит 3, 20, 80 или 240 мг указанного анти-LAG-3-антитела и 80 или 240 мг указанного анти-PD-1-антитела.

2. Применение фармацевтической композиции, содержащей анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело, для лечения солидной опухоли у пациента-человека, где указанная фармацевтическая композиция содержит:

(a) 3, 20, 80 или 240 мг анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, и

(b) 80 или 240 мг анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21.

3. Применение первой фармацевтической композиции, содержащей анти-LAG-3-антитело, для лечения солидной опухоли у пациента-человека в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей анти-PD-1-антитело, где:

(a) указанная первая фармацевтическая композиция содержит 3, 20, 80 или 240 мг анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, и

(b) указанная вторая фармацевтическая композиция содержит 80 или 240 мг анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21.

4. Применение по любому из пп. 1-3, включающее:

(a) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 80 мг анти-PD-1-антитела;

(b) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(c) 20 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(d) 80 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела; or

(e) 240 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела.

5. Применение по любому из пп. 1-4, где указанное анти-LAG-3-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:7-9, соответственно, и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:10-12, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:3 и 5, соответственно,

или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

6. Применение по любому из пп. 1-5, где указанное анти-PD-1-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:23-25, соответственно,

и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:26-28, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:19 и 21, соответственно, или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:17 и 18, соответственно.

7. Применение по любому из пп. 1-6, где указанная солидная опухоль представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), опухоль, связанную с человеческим вирусом папилломы (HPV), или аденокарциному желудка.

8. Применение по любому из пп. 1-7, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве первой линиии лечения.

9. Применение по любому из пп. 1-7, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве второй линии лечения.

10. Применение по любому из пп. 1-9, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для парентерального введения.

11. Применение по п. 10, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, интратекального и подкожного введения.

12. Комбинация, содержащая анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело, для лечения солидной опухоли у пациента-человека, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены вместе в фармацевтическую композицию, содержащую:

(a) 3, 20, 80 или 240 мг анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, и

(b) 80 или 240 мг анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2

и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21.

13. Комбинация, содержащая анти-LAG-3-антитело и анти-PD-1-антитело, для лечения солидной опухоли у пациента-человека, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены раздельно в:

(a) первую фармацевтическую композиция, содержащую 3, 20, 80 или 240 мг анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, и

(b) вторую фармацевтическую композицию, содержащую 80 или 240 мг анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21.

14. Комбинация по п. 12 или 13, содержащая:

(a) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 80 мг анти-PD-1-антитела;

(b) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(c) 20 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(d) 80 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела; or

(e) 240 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела.

15. Комбинация по любому из пп. 12-14, где указанное анти-LAG-3-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:7-9, соответственно, и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:10-12, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:3 и 5, соответственно,

или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

16. Комбинация по любому из пп. 12-15, где указанное анти-PD-1-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:23-25, соответственно, и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:26-28, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:19 и 21, соответственно, или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:17 и 18, соответственно.

17. Комбинация по любому из пп. 12-16, где указанная солидная опухоль представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), опухоль, связанную с человеческим вирусом папилломы (HPV), или аденокарциному желудка.

18. Комбинация по любому из пп. 12-17, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве первой линии лечения.

19. Комбинация по любому из пп. 12-17, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве второй линии лечения.

20. Комбинация по любому из пп. 12-19, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для парентерального введения.

21. Комбинация по п. 20, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, интратекального и подкожного введения.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая 3, 20, 80 или 240 мг анти-LAG-3-антитела и 80 или 240 мг анти-PD-1-антитела,

где указанное анти-LAG-3-антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, и

где указанное анти-PD-1-антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, содержащая:

(a) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 80 мг анти-PD-1-антитела;

(b) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(c) 20 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(d) 80 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела; or

(e) 240 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела.

24. Фармацевтическая композиция по п. 22 или 23, где указанное анти-LAG-3-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:7-9, соответственно, и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:10-12, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:3 и 5, соответственно,

или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-24, где указанное анти-PD-1-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:23-25, соответственно, и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:26-28, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:19 и 21, соответственно, или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:17 и 18, соответственно.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-25, где указанная солидная опухоль представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), опухоль, связанную с человеческим вирусом папилломы (HPV), или аденокарциному желудка.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-26, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве первой линии лечения.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-26, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве второй линии лечения.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-28, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для парентерального введения.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, интратекального и подкожного введения.

31. Набор для лечения солидной опухоли у пациента-человека, где указанный набор содержит:

(a) 3, 20, 80 или 240 мг анти-LAG-3-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:5, и

(b) 80 или 240 мг анти-PD-1-антитела, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, показанную в SEQ ID NO:21.

32. Набор по п. 31, содержащий:

(a) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 80 мг анти-PD-1-антитела;

(b) 3 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(c) 20 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела;

(d) 80 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела; or

(e) 240 мг анти-LAG-3-антитела и 240 мг анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела анти-PD-1-антитела.

33. Набор по п. 31 или 32, дополнительно содержащий анти-CTLA-4-антитело.

34. Набор по п. 33, где указанное анти-CTLA-4-антитело представляет собой ипилимумаб.

35. Набор по любому из пп. 31-34, где указанное анти-LAG-3-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:7-9, соответственно, и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:10-12, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:3 и 5, соответственно,

или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

36. Набор по любому из пп. 31-35, где указанное анти-PD-1-антитело содержит:

(a) CDR 1-3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:23-25, соответственно, и CDR 1-3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:26-28, соответственно,

(b) вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:19 и 21, соответственно, или

(c) тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, показанные в SEQ ID NO:17 и 18, соответственно.

37. Набор по любому из пп. 31-36, где указанная солидная опухоль представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), опухоль, связанную с человеческим вирусом папилломы (HPV), или аденокарциному желудка.

38. Набор по любому из пп. 31-37, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве первой линии лечения.

39. Набор по любому из пп. 31-37, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела предназначены для введения в качестве второй линии лечения.

40. Набор по любому из пп. 31-39, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены раздельно.

41. Набор по любому из пп. 31-39, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены вместе.

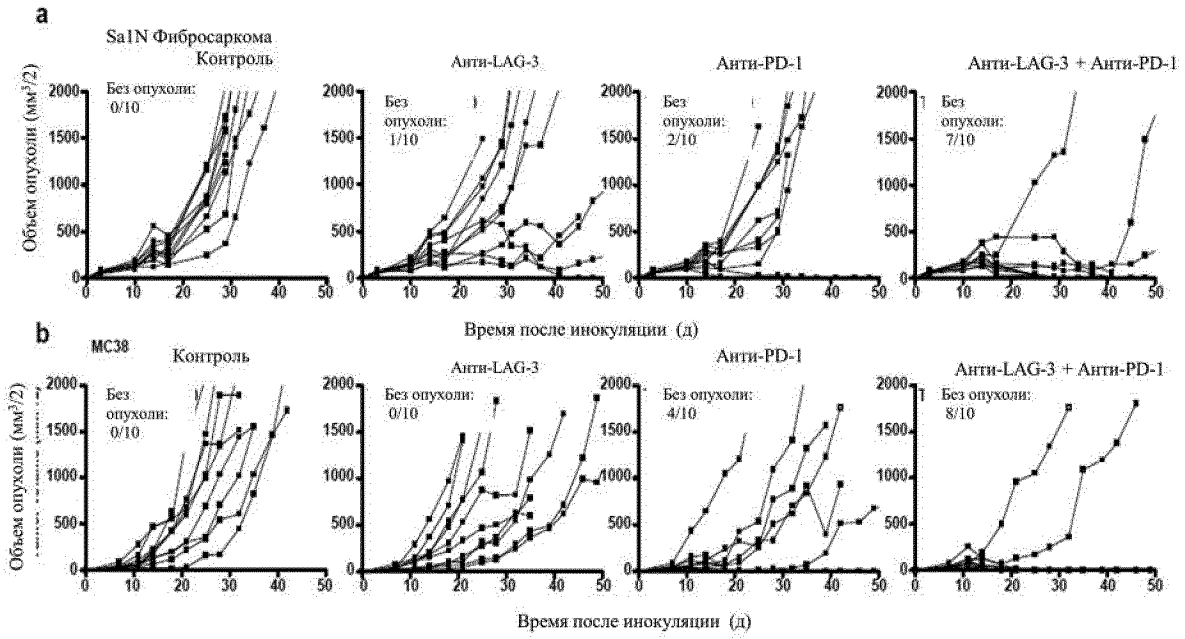
42. Набор по любому из пп. 31-41, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для парентерального введения.

43. Набор по п. 42, где указанные анти-LAG-3- и анти-PD-1-антитела составлены для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, интратекального и подкожного введения.

По доверенности

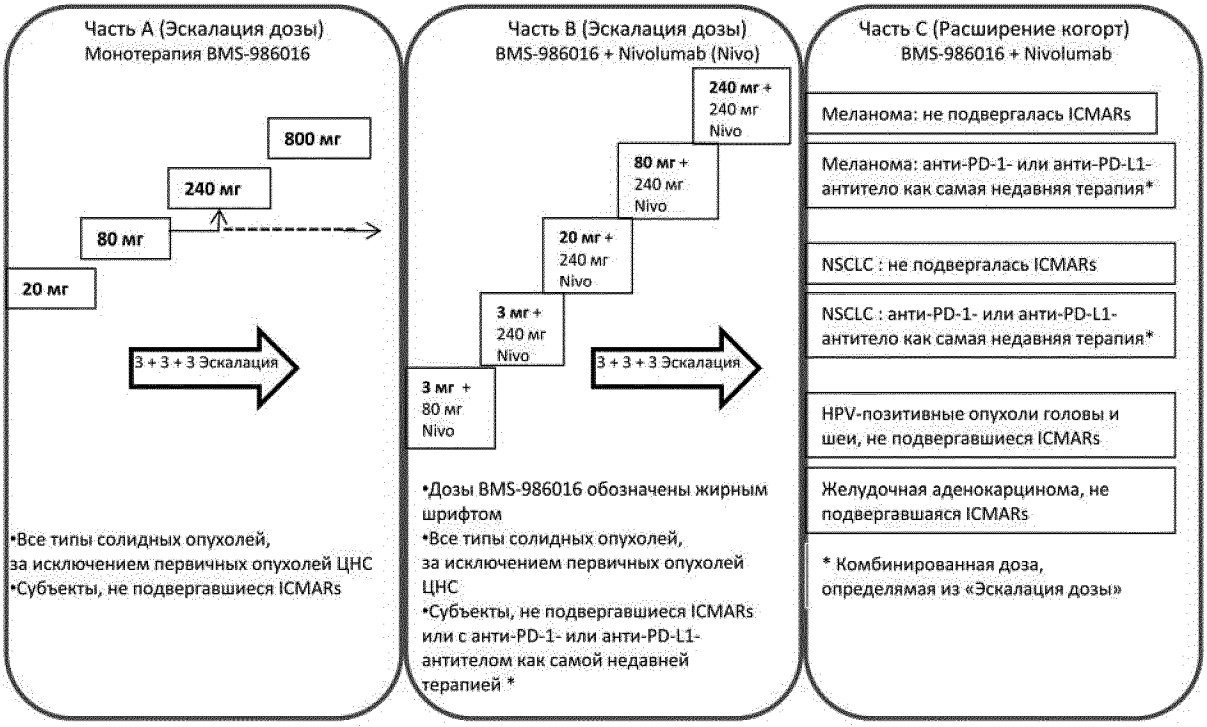
Фигура 1

Антиопухолевая активность анти-LAG-3- и анти-PD-1-антител на мышиных моделях



Фигура 2A

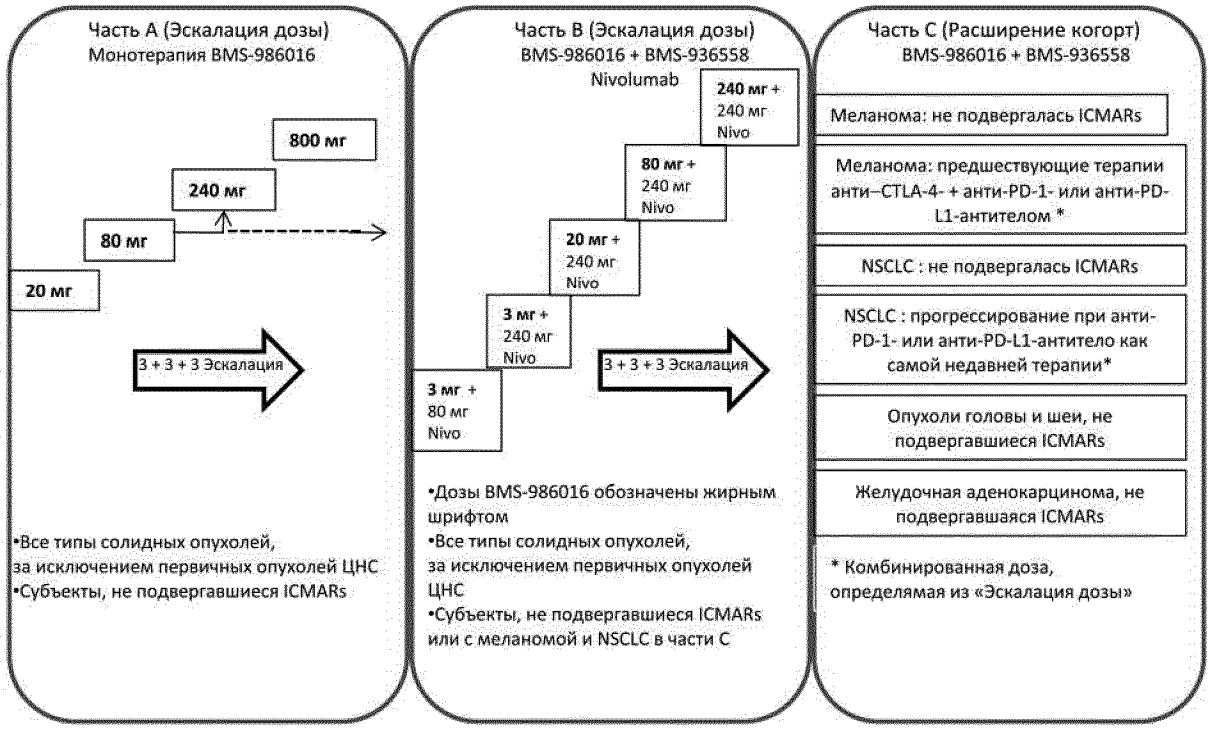
Схема исследования



ICMARs = схемы лечения модулирующими иммунный ответ клеток антителами (такими как, но не ограничиваясь ими, ipilimumab, tremelimumab, анти-PD-1-, анти-PD-L1-, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- и/или анти-OX40-антитела).

Фигура 2B

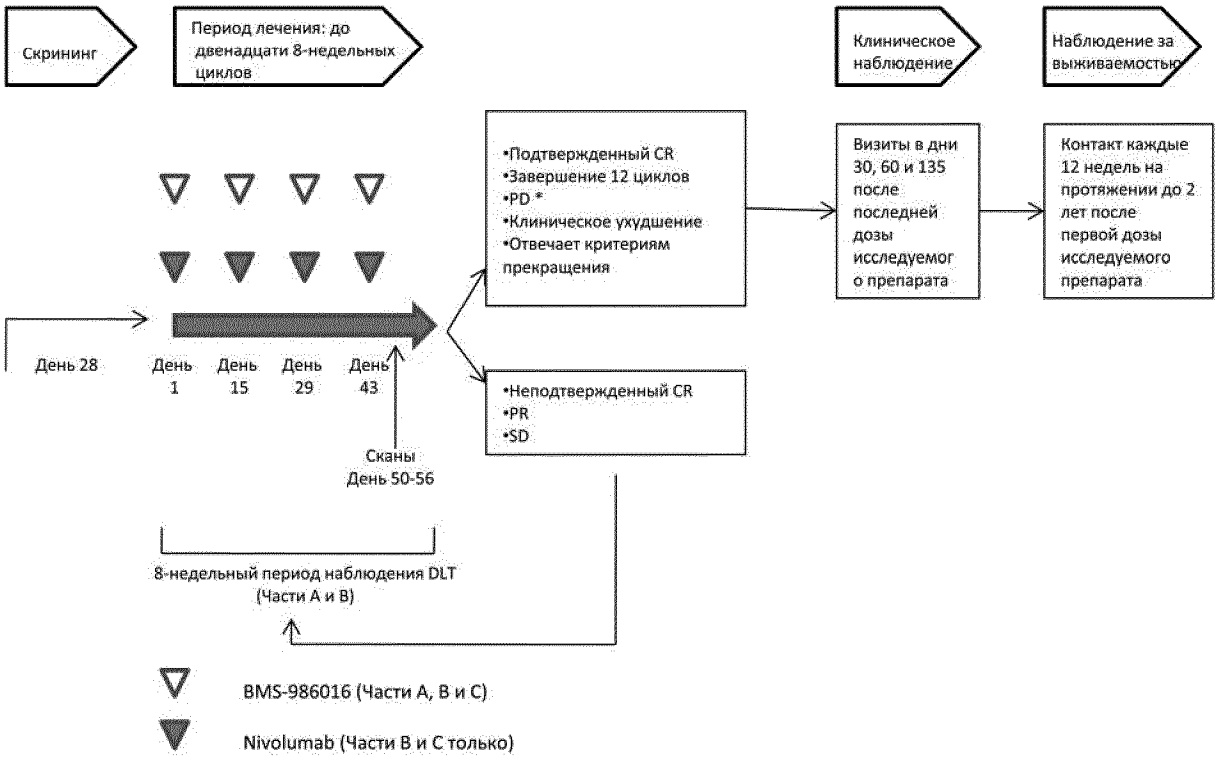
Схема исследования



ICMARs = схемы лечения модулирующими иммунный ответ клеток антителами (такими как, но не ограничиваясь ими, анти–CTLA-4-, анти-PD-1-, анти-PD-L1-, анти-PD-L2-, анти-KIR-, анти-CD137- и/или анти-OX40-антитела).

Фигура 3

Схема исследования для частей A, B и C



Диагностическая визуализация должна выполняться каждые 12 недель до прогрессирования заболевания у пациентов, которые прекращают терапию в связи с CR, и у субъектов с PR в конце цикла 12.

Для визитов с целью лечения, когда вводят как BMS-986016, так и nivolumab, nivolumab будут вводить первым с последующим введением BMS-986016 не позднее 30 минут после завершения инфузии nivolumab.