

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290968** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.09.01

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.24

(54) **СОСТАВНОЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ**

(31) **62/905,933**

(32) **2019.09.25**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/052531**

(87) **WO 2021/062018 2021.04.01**

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Сантуччи Перейра Дель Буоно
Джулия, Нельсон Дэвид Мартин,
Кандоусси Энцо Якоби, Фишер
Брюс С., Винд-Ротоло Меган М., Исни
Юко, Гринавальт Дэниэлль Мари
(US)**

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

(57) Изобретение относится к способу лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, включающему введение индивидууму терапевтически эффективного количества антагониста PD-1, например антитела против PD-1 или против PD-L1, в комбинации с ингибитором индоламин 2,3-диоксигеназы, где индивидуум идентифицирован как имеющий комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2). Высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце злокачественной опухоли, полученном от индивидуума, где панель генов включает, например, IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1 и STAT1. В некоторых аспектах панель генов дополнительно включает CCR5, CXCL11, GZMA и PRF1. В некоторых аспектах панель генов включает CXCR6, TIGIT, PD-L1, PD-L2, LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E и TDO2.

A1

202290968

202290968

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 573728EA/032

СОСТАВНОЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к способу лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, с использованием иммунотерапии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Злокачественные опухоли человека имеют многочисленные генетические и эпигенетические изменения, в результате которых образуются неоантигены, потенциально распознаваемые иммунной системой (Sjoblom et al., Science (2006) 314(5797):268-274). Адаптивная иммунная система, которую составляют Т- и В-лимфоциты, обладает высоким противораковым потенциалом с широкой способностью и исключительной специфичностью ответа на разнообразные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование всех этих признаков адаптивной иммунной системы делает иммунотерапию уникальной среди всех способов лечения злокачественной опухоли.

[0003] До недавнего времени иммунотерапия злокачественной опухоли сосредотачивала значительные усилия на подходах, которые усиливают противоопухолевый иммунный ответ посредством адоптивного переноса активированных эффекторных клеток, иммунизации против соответствующих антигенов или предоставлении неспецифических иммуностимулирующих средств, таких как цитокины. Однако за последнее десятилетие начали предприниматься интенсивные усилия для разработки специфических ингибиторов иммунных точек контроля для предоставления новых иммунотерапевтических подходов для лечения злокачественной опухоли, включая разработку антител, таких как ниволумаб и пембролизумаб (ранее ламбролизумаб; USAN Council Statement, 2013), которые специфически связываются с рецептором белка запрограммированной смерти 1 (PD-1) и блокируют ингибиторный каскад PD-1/лиганд PD-1 (Topalian et al., 2012a, b; Topalian et al., 2014; Hamid et al., 2013; Hamid and Carvajal, 2013; McDermott and Atkins, 2013).

[0004] PD-1 является ключевым рецептором белков иммунной точки контроля, экспрессируемым активируемыми Т- и В-клетками, и он опосредует иммуносупрессию. PD-1 является представителем семейства CD28 рецепторов, которое включает CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 и BTLA. Было идентифицировано два гликопротеиновых лиганда клеточной поверхности для PD-1: лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1) и лиганд запрограммированной смерти 2 (PD-L2), которые экспрессируются на антигенпредставляющих клетках, а также на многих злокачественных опухолях человека, и было показано, что он подавляет активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует мощную противоопухолевую активность в доклинических моделях (патенты США № 8008449 и 7943743), и применение антительных ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1 для

лечения злокачественной опухоли перешло на стадию клинических испытаний (Brahmer et al., 2010; Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Hamid et al., 2013; Brahmer et al., 2012; Flies et al., 2011; Pardoll, 2012; Hamid and Carvajal, 2013).

[0005] Ниволумаб (ранее обозначаемый как 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) представляет собой полностью человеческое IgG4-антитело (S228P) против белка иммунной точки контроля PD-1, которое селективно препятствует взаимодействию с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление противоопухолевых функций Т-клеток (патент США № 8008449; Wang et al., *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56 (2014)). Ниволумаб продемонстрировал активность при различных развернутых солидных опухолях, включая почечноклеточный рак (аденокарцинома почек или гипернефрома), меланому и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Drake et al., 2013; WO 2013/173223). Комбинированные способы лечения, включающие ниволумаб и ингибитор индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) линродостат (BMS-986205) в настоящее время проходят клинические испытания (идентификационный номер ClinicalTrials.gov NCT02658890).

[0006] Индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO1) представляет собой гем-содержащий фермент, который катализирует O₂-зависимое окисление L-триптофана до N-формилкинуренина. Эта реакция является первой и скорость-лимитирующей стадией каскада кинуренина, который приводит к образованию никотинамидадениндинуклеотида в результате деградации триптофана. Уровень IDO1 повышается посредством IFN γ и, кроме того, он повышается посредством лечения, направленного против PD-1 (например, ниволумаб), у пациентов (Moon YW, et al. *J Immunother Cancer* 2015;3:51; Liu M et al. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):100). IDO1 и TDO2 катализируют скорость-лимитирующую стадию каскада триптофана для продуцирования кинуренина (KYN) (Moon YW, et al. *J Immunother Cancer* 2015;3:51; Liu M, et al. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):100). Линродостат ингибирует метаболизм триптофана в кинуренин, тем самым снижая уровни кинуренина и потенциально повышая функцию эффекторных Т-клеток (Hunt JT, et al. *Clin Cancer Res* 2017;77 (suppl.). Abstract 4964). См., например, патент США № 9643972, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0007] Иммунная система и ответ на иммунотерапию являются комплексными. Кроме того, эффективность средств против злокачественной опухоли может варьироваться в зависимости от уникальных характеристик пациента. Таким образом, существует потребность в таргетных терапевтических стратегиях, которые идентифицируют пациентов, которые более вероятно будут отвечать на конкретное средство против злокачественной опухоли и, таким образом, улучшают клинический исход у пациентов, у которых диагностирована злокачественная опухоль.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящее изобретение относится к способу лечения индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, включающему введение индивидууму антагониста PD-1 и ингибитора индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), где

индивидуум идентифицирован как имеющий комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2) перед введением; и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, включающей гены, родственные интерферону гамма (IFN γ) ("панель воспалительных генов IFN γ ") в образце, полученном от индивидуума, и вычисления показателя из величин экспрессии.

[0009] Также предусматривается способ лечения индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, включающий (i) идентификацию индивидуума, имеющего комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2; и, (ii) введение индивидууму антагониста PD-1 и ингибитора IDO1; где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, и вычисления показателя из величин экспрессии.

[0010] Также предусматривается способ идентификации индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, подходящего для лечения антагонистом PD-1 и ингибитором IDO1, причем способ включает определение показателя воспалительной сигнатуры IFN γ и экспрессии гена TDO2 в образце, полученном от индивидуума, и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, и вычисления показателя из величин экспрессии. В некоторых аспектах, индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах, способ дополнительно включает введение индивидууму антагониста PD-1 и ингибитора IDO1.

[0011] Также настоящее изобретение относится к ингибитору IDO1 для лечения злокачественной опухоли в комбинации с антагонистом PD-1 у индивидуума-человека, нуждающегося в этом, где идентифицировано, что индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2, перед введением; и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, и вычисления показателя из величин экспрессии.

[0012] Также предусматривается комбинированный биомаркер для индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, подходящего для лечения ингибитором IDO1 в комбинации с лечением антагонистом PD-1, где комбинированный биомаркер включает (i) показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (ii) экспрессию гена TDO2, определенные в образце, полученном от индивидуума; и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели

воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, в образце, полученном от индивидуума и вычисления показателя из величин экспрессии. В некоторых аспектах, индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (b) низкий показатель экспрессии гена $TDO2$.

[0013] В некоторых аспектах, панель воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, состоит по существу из 1 воспалительного гена, 2 воспалительных генов, 3 воспалительных генов, 4 воспалительных генов, 5 воспалительных генов, 6 воспалительных генов, 7 воспалительных генов, 8 воспалительных генов, 9 воспалительных генов, 10 воспалительных генов, 11 воспалительных генов, 12 воспалительных генов, 13 воспалительных генов, 14 воспалительных генов, 15 воспалительных генов, 16 воспалительных генов, 17 воспалительных генов, 18 воспалительных генов, 19 воспалительных генов или 20 воспалительных генов. В некоторых аспектах воспалительные гены выбраны из группы, состоящей из $IFN\gamma$, $CXCL10$, $HLA-DRA$, $CXCR6$, $TIGIT$, $CD274$ (PD-L1), $PDCD1LG2$ (PD-L2), $LAG3$, $NKG7$, $PSMB10$, $CMKLR1$, $CD8A$, $IDO1$, $CCL5$, $CXCL9$, $HLA.DQA1$, $CD276$, $HLA.DRB1$, $STAT1$, $HLA.E$, $CCR5$, $CXCL11$, $GZMA$, $PRF1$, $IR2RG$, $CD3D$, $CD2$, $ITGAL$, $TAGAP$, $СИТА$, $PTPRC$, $CD3E$, $GZMK$, $GZMB$, $PDCD1$, $SLAMF6$, $CXCL13$ и любой их комбинации.

[0014] В некоторых аспектах, панель воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, состоит или состоит по существу из

- (i) $IFN\gamma$, $CXCL10$, $CXCL9$, $HLA-DRA$, $IDO1$ и $STAT1$;
- (ii) $IFN\gamma$, $CXCL10$, $CXCL9$, $HLA-DRA$, $IDO1$, $STAT1$, $CCR5$, $CXCL11$, $GZMA$ и $PRF1$;
- (iii) $CXCR6$, $TIGIT$, $CD274$ (PD-L1), $PDCD1LG2$ (PD-L2), $LAG3$, $NKG7$, $PSMB10$, $CMKLR1$, $CD8A$, $IDO1$, $CCL5$, $CXCL9$, $HLA.DQA1$, $CD276$, $HLA.DRB1$, $STAT1$ и $HLA.E$; или
- (vi) любой их комбинации, или любой комбинации генов (i)-(iii).

[0015] В некоторых аспектах, высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$, который превышает средний показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$, где средний показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем усреднения экспрессии генов панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов, страдающих от злокачественной опухоли. В некоторых аспектах, средний показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем усреднения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов. В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$, который превышает средний показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ эталонного образца.

[0016] В некоторых аспектах эталонный образец содержит неопухолевую ткань индивидуума, соответствующую неопухолевую ткань индивидуума или соответствующую ткань индивидуумов без опухоли. В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры

IFN γ , который по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275% или по меньшей мере приблизительно на 300% превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ .

[0017] В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который по меньшей мере приблизительно на 50% превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ . В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который по меньшей мере приблизительно на 75% превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ .

[0018] В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется экспрессией гена TDO2, которая является меньшей, чем средний показатель экспрессии гена TDO2, где средний показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем усреднения экспрессии гена TDO2 в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов, страдающих от злокачественной опухоли. В некоторых аспектах средний показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем усреднения экспрессии генов TDO2 в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов. В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется экспрессией гена TDO2, которая является более низкой, чем средний показатель экспрессии гена TDO2 эталонного показателя. В некоторых аспектах эталонный образец включает неопухолевую ткань индивидуума, соответствующую неопухолевую ткань индивидуума или соответствующую ткань индивидуумов без опухоли. В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, которая по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по

меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275% или по меньшей мере приблизительно на 300% ниже, чем средний показатель экспрессии гена TDO2.

[0019] В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 50% ниже, чем средний показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 75% ниже, чем средний показатель экспрессии гена TDO2.

[0020] В некоторых аспектах злокачественная опухоль представляет собой новообразование. В некоторых аспектах, новообразование представляет собой карциному. В некоторых аспектах, новообразование выбрано из рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака почки, рака головы и шеи, меланомы, рака эндометрия, печеночно-клеточной карциномы (HCC) или глиобластомы. В некоторых аспектах рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В некоторых аспектах рак почки представляет собой почечноклеточный рак (RCC). В некоторых аспектах рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN). В некоторых аспектах глиобластома представляет собой мультиформную глиобластома (GBM). В некоторых аспектах новообразование не является меланомой. В некоторых аспектах злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В некоторых аспектах лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

[0021] В некоторых аспектах образец представляет собой биоптат опухолевой ткани. В некоторых аспектах образец получают из стромы опухоли. В некоторых аспектах образец представляет собой фиксированную формалином залитую парафином ткань, свежемороженную ткань или образец крови.

[0022] В некоторых аспектах экспрессию генов в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, и/или экспрессию гена TDO2 определяют путем выявления присутствия мРНК гена, присутствия белка, кодируемого геном, или обоих из них. В некоторых аспектах присутствие мРНК, кодирующей гены в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, и/или ген TDO2, определяют с использованием ПЦР с обратной транскриптазой. В некоторых аспектах присутствие белка, кодируемого генами, в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, и/или геном TDO2, определяют с использованием иммуногистохимического (ИНС) анализа. В некоторых аспектах анализ ИНС представляет собой автоматизированный анализ ИНС. В некоторых аспектах анализ

представляет собой анализ ИНС белков, включая топологию, которые коррелируют с панелью воспалительных генов, связанных с IFN γ .

[0023] В некоторых аспектах антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть связывается с тем же эпитопом, что и ниволумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое моноклональное антитело или его часть. В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит константную область тяжелой цепи, которая представляет собой тяжелую цепь изотипа IgG1 или IgG4 человека. В некоторых аспектах антитело против PD-1 включает ниволумаб, пембролизумаб или их антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или цемиплимаб.

[0024] В некоторых аспектах антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 включает авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб или его антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб, атезолизумаб или дурвалумаб.

[0025] В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят в дозе в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 10,0 мг/кг массы тела один раз приблизительно в 1 неделю, один раз приблизительно в 2 недели или один раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг массы тела один раз приблизительно в 2 недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе по меньшей мере приблизительно 200 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 220 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 240 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 260 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 280 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 300 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 320 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 340 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 360 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 380 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 400 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 420 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 440 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 460 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 480 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 500 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 520 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 540 мг/доза или по меньшей мере приблизительно 550 мг/доза.

[0026] В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 или их

антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг/доза. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг/доза. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно один раз в 1 неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг/доза один раз приблизительно каждые две недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг/доза один раз приблизительно каждые четыре недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят до тех пор, пока наблюдают клиническую пользу или пока не возникнет неконтролируемая токсичность или не произойдет прогрессирование заболевания. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 составлен для внутривенного введения. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят в субтерапевтической дозе.

[0027] В некоторых аспектах ингибитор IDO1 селективно ингибирует IDO1. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 не ингибирует ферментативную активность TDO2. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 представляет собой линродостат ((2R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид). В некоторых аспектах ингибитор IDO1 представляет собой соль линродостата. В некоторых аспектах соль линродостата представляет собой линродостата мезилат. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 выбран из группы, состоящей из линродостата, 1-метил-DL-триптофана, п-(3-бензофуранил)-DL-аланина, п-[3-бензо(b)тиенил]-DL-аланина; 6-нитро-L-триптофана и любой их комбинации. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 составлен для перорального введения. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 25 мг/доза, 50 мг/доза или 100 мг/доза. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг/доза.

[0028] В некоторых аспектах ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе по меньшей мере приблизительно 50 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 60 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 70 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 80 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 90 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 100 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 120 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 140 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 160 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 180 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 200 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 220 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 240 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 260 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 280 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 300 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 330 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 340 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 360 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 380 мг/доза или по меньшей мере

приблизительно 400 мг/доза.

[0029] В некоторых аспектах ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг/доза каждые сутки. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг/доза каждые сутки.

[0030] В некоторых аспектах антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1, вводимое внутривенно в дозе 240 мг каждые две недели или в дозе 480 мг каждые четыре недели, и ингибитор IDO1 вводят перорально в дозе 100 мг или 200 мг каждые сутки. В некоторых аспектах антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1, вводимое внутривенно в дозе 240 мг каждые две недели, и ингибитор IDO1 вводят перорально в дозе 100 мг каждые сутки. В некоторых аспектах антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1, вводимое внутривенно в дозе 480 мг каждые четыре недели, и ингибитор IDO1 вводят перорально в дозе 100 мг каждые сутки. В некоторых аспектах антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1, вводимое внутривенно в дозе 240 мг каждые две недели, и ингибитор IDO1 вводят перорально в дозе 200 мг каждые сутки. В некоторых аспектах антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1, вводимое внутривенно в дозе 480 мг каждые четыре недели, и ингибитор IDO1 вводят перорально в дозе 200 мг каждые сутки.

[0031] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб и ингибитор IDO1 представляет собой линродостата мезилаг. В некоторых аспектах злокачественная опухоль является рецидивирующей. В некоторых аспектах злокачественная опухоль является рефрактерной. В некоторых аспектах антагонист PD-1 вводят до или после ингибитора IDO1. В некоторых аспектах антагонист PD-1 вводят одновременно с ингибитором IDO1. В некоторых аспектах злокачественная опухоль является рефрактерной после по меньшей мере одной предшествующей терапии, включающей введение по меньшей мере одного средства против злокачественной опухоли. В некоторых аспектах по меньшей мере одно средство против злокачественной опухоли включает стандартную терапию. В некоторых аспектах по меньшей мере одно средство против злокачественной опухоли включает иммунотерапию. В некоторых аспектах злокачественная опухоль является локально развернутой. В некоторых аспектах злокачественная опухоль является метастазирующей.

[0032] В некоторых аспектах способов и/или композиций, описанных в настоящем описании, введение антагониста PD-1 и ингибитора индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) индивидууму осуществляет лечение злокачественной опухоли. В некоторых аспектах введение снижает опухолевую нагрузку. В некоторых аспектах опухолевая нагрузка снижается по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по

меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% по сравнению с опухолевой нагрузкой до введения.

[0033] В некоторых аспектах выживание без прогрессирования у индивидуума составляет по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после первоначального введения.

[0034] В некоторых аспектах индивидуум имеет стабильное заболевание после введения. В некоторых аспектах индивидуум имеет частичный ответ после введения. В некоторых аспектах индивидуум имеет полный ответ после введения. В некоторых аспектах введение повышает вероятность выживания без прогрессирования по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 105%, по меньшей мере приблизительно на 110%, по меньшей мере приблизительно на 115%, по меньшей мере приблизительно на 120%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 130%, по меньшей мере приблизительно на 135%, по меньшей мере приблизительно на 140%, по меньшей мере приблизительно на 145%, или по меньшей мере приблизительно на 150% по сравнению с вероятностью выживания без прогрессирования у индивидуума, не имеющего комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2.

[0035] В некоторых аспектах введение повышает общую вероятность выживания по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по

меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275%, по меньшей мере приблизительно на 300%, по меньшей мере приблизительно на 325%, по меньшей мере приблизительно на 350% или по меньшей мере приблизительно на 375%, по сравнению с общей вероятностью выживания у индивидуума, имеющего комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (b) низкий показатель экспрессии гена $TDO2$.

[0036] Также настоящее изобретение относится к набору или изделию для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, причем набор или изделие содержит (а) дозировку антагониста PD-1; (b) дозировку ингибитора IDO1; и (c) инструкции по применению антитела против PD-1 или против PD-L1 и ингибитора IDO1 согласно любому из способов, описанных в настоящем описании.

[0037] Настоящее изобретение также относится к панели генов, включающей по меньшей мере гены $IFN\gamma$ и $TDO2$, для применения для (i) идентификации индивидуума, подходящего для терапии комбинацией, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1; (ii) определения прогноза у индивидуума, которому проводят терапию комбинацией, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1; (iii) начала, приостановки или модификации введения комбинации, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1; или (iv) их комбинации.

[0038] В некоторых аспектах панель генов включает $TDO2$ и по меньшей мере один из $IFN\gamma$, $CXCL10$, $HLA-DRA$, $CXCR6$, $TIGIT$, $CD274$ (PD-L1), $PDCD1LG2$ (PD-L2), $LAG3$, $NKG7$, $PSMB10$, $CMKLR1$, $CD8A$, $IDO1$, $CCL5$, $CXCL9$, $HLA.DQA1$, $CD276$, $HLA.DRB1$, $STAT1$, $HLA.E$, $CCR5$, $CXCL11$, $GZMA$, $PRF1$, $IR2RG$, $CD3D$, $CD2$, $ITGAL$, $TAGAP$, $СИТА$, $PTPRC$, $CD3E$, $GZMK$, $GZMB$, $PDCD1$, $SLAMF6$, $CXCL13$ или их комбинации.

[0039] В некоторых аспектах панель генов состоит или состоит по существу из

- (i) $IFN\gamma$, $CXCL10$, $CXCL9$, $HLA-DRA$, $IDO1$, $STAT1$ и $TDO2$;
- (ii) $IFN\gamma$, $CXCL10$, $CXCL9$, $HLA-DRA$, $IDO1$, $STAT1$, $CCR5$, $CXCL11$, $GZMA$, $PRF1$ и $TDO2$;
- (iii) $CXCR6$, $TIGIT$, $CD274$ (PD-L1), $PDCD1LG2$ (PD-L2), $LAG3$, $NKG7$, $PSMB10$, $CMKLR1$, $CD8A$, $IDO1$, $CCL5$, $CXCL9$, $HLA.DQA1$, $CD276$, $HLA.DRB1$, $STAT1$ и $HLA.E$; или или,
- (iv) любой их комбинации или любой комбинации генов, приведенных в (i)-(iii).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0040] На **фиг.1А** и **фиг.1В** представлен процент образцов каждого типа опухоли, которые были получены от пациентов, объединены вместе и использованы для последующих экспериментов/анализа. На этих чертежах представлены использованные образцы биомаркеров и оценка, проведенная для каждого набора образцов. Результаты экспрессии генов анализировали в отношении ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. На **фиг.1А** представлен процент каждого из типов опухолей, которые были собраны, заморожены и использованы в экспериментах жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии для детекции кинуренина (KYN). Образцы сыворотки и опухоли собирали в начале лечения (курс 1, сутки 1; C1D1) и в ходе лечения (курс 1, сутки 15; C1D15). На **фиг.1В** представлен процент каждого из типов опухолей, которые были фиксированы формалином и залиты парафином до лечения (исходный уровень). Эти образцы использовали в экспериментах с секвенированием РНК для определения сигнатуры IFN γ , экспрессии IDO1 и экспрессии TDO2. C1D1=сутки 1 курса 1; C1D15=сутки 15 курса 1; DLBCL=диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; IDO1=индоламин 2,3-диоксигеназа-1; IFN γ =интерферон-гамма; KYN=кинуренин; LC-MS/MS=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; NSCLC=немелкоклеточный рак легкого; OS=общая выживаемость; PFS=выживаемость без прогрессирования; RCC=почечноклеточный рак; seq=секвенирование; SCCHN=плоскоклеточная карцинома головы и шеи; TDO2=триптофан 2,3-диоксигеназа 2.

[0041] На **фиг.2А** и **фиг.2В** представлена ассоциация сигнатуры IFN γ и клинического ответа наивных в отношении иммуноонкологии пациентов на лечение ниволумабом и ингибитором IDO1 линродостатом. Представлен наилучший общий ответ (**фиг.2А**) и объективный ответ (**фиг.2В**) объединенных образцов опухоли. CR=полный ответ; IFN γ =интерферон-гамма; NE=не поддающийся оценке; PD=прогрессирующее заболевание; PR=частичный ответ; SD=стабильное заболевание.

[0042] На **фиг.3А** и **фиг.3В** представлены кривые вероятности выживания у наивных в отношении иммуноонкологии пациентов с низкими, умеренными или высокими сигнатурами IFN γ после лечения ниволумабом и линродостатом. Кривая выживаемости без прогрессирования (**фиг.3А**) и кривая общей выживаемости (**фиг.3В**) демонстрирует вероятность выживания (%), соответствующую объединенным опухолевым образцам, в которых показатель сигнатуры IFN γ был низким, средним или высоким. Объединенные типы опухолей оценивали, и значения P являются описательными на основе IFN γ в качестве непрерывной переменной. Кривые выживания визуально представлены в качестве тертилей. IFN γ =интерферон-гамма; OS=общая выживаемость; PFS=выживаемость без прогрессирования.

[0043] На **фиг.4А** и **фиг.4В** представлены ящичковые диаграммы, демонстрирующие ассоциацию уровней KYN и уровней TDO2 в опухоли у наивных в отношении иммуноонкологии пациентов в ходе лечения ниволумабом и линродостатом. На **фиг.4А** представлены уровни опухолевого KYN в опухолях и на **фиг.4В** представлены

уровни KYN в сыворотке. Уровень опухолевого KYN в неопухолевой ткани и уровень сывороточного KYN у здоровых добровольцев представлен серым столбиком. Оценивали объединенные типы опухолей. n обозначает перекрывание экспрессии KYN и TDO2. Высокую и низкую экспрессию TDO2 определяли по средним уровням TDO2. C1D1=сутки 1 курса 1; C1D15 - сутки 15 курса 1; KYN=кинуренин; TDO2=триптофан 2,3-диоксигеназа 2.

[0044] На **фиг.5А** и **фиг.5В** представлены ящичковые диаграммы, демонстрирующие ассоциацию экспрессии TDO2 с ответом на монотерапию ниволумабом (**фиг.5В**) или комбинированную терапию ниволумабом и линродостатом (**фиг.5А**) у наивных в отношении иммуноонкологии пациентов. Экспрессию TDO2 определили по среднему значению. Все опухоли представляют собой отвечающие опухоли из выборки для анализа биомаркеров (клиническое испытание № NCT02658890). Данные монотерапии ниволумабом взяты из испытаний CheckMate. NE=не поддающийся оценке; PD=прогрессирующее заболевание; PR=частичный ответ; SCCHN=плоскоклеточная карцинома головы и шеи; SD=стабильное заболевание; TDO2=триптофан 2,3-диоксигеназа 2.

[0045] На **фиг.6А** и **фиг.6В** представлена взаимосвязь между экспрессией IFN γ и экспрессией TDO2 и частоты объективного ответа во всех типах опухолей (**фиг.6А**) или не являющихся меланомой опухолей (**фиг.6В**) наивных в отношении иммуноонкологии пациентов, которых лечили ниволумабом и линродостатом. Линии обозначают медианы маркеров в каждой выборке. CR=полный ответ; IFN γ =интерферон-гамма; NE=не поддающийся оценке; ORR=частота объективного ответа; PD=прогрессирующее заболевание; PR=частичный ответ; SD=стабильное заболевание; TDO2=триптофан 2,3-диоксигеназа 2.

[0046] На **фиг.7А** и **фиг.7В** представлены кривые операционных характеристик приемника для чувствительности и специфичности в отношении частоты объективного ответа и сигнатуры IFN γ (**фиг.7А**) или частоты объективного ответа, сигнатуры IFN γ и экспрессии TDO2 (**фиг.7В**) для не являющихся меланомой опухолей наивных в отношении иммуноонкологии пациентов, которых лечили ниволумабом и линродостатом. Анализ был основан на общем размере выборки, и он не ограничивается выборкой для анализа биомаркеров. AUC=площадь под кривой; CI=доверительный интервал; IFN γ =интерферон-гамма; ORR=частота объективного ответа; TDO2=триптофан 2,3-диоксигеназа 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0047] Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли, принятия решений о лечении (например, принятия решения о начале, приостановке или модификации лечения конкретной терапевтической композицией или их комбинацией), выбора пациентов для лечения или их исключения, или определения прогноза у пациента, на основе наличия или отсутствия составного или комбинированного биомаркера, включающего (i) показатель воспалительной сигнатуры

IFN γ и (ii) показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2).

[0048] Было определено, что составной биомаркер, описанный в настоящем описании, является прогнозирующим положительный исход (стабилизация заболевания, частичный ответ или полный ответ), когда комбинированные терапевтические средства, включающие антагонист PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб) и ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат), вводят индивидууму, страдающему от злокачественной опухоли, например, новообразования, если показатель воспалительной сигнатуры IFN γ является высоким и показатель экспрессии гена TDO2 является низким до введения.

[0049] Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, например, новообразования, включающим введение антагониста PD-1 (например, антитело против PD-1, антитело против PD-L1 или их антигенсвязывающая часть) и ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат) индивидууму, где индивидуум идентифицирован как имеющий комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2) до введения; и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, включающей гены, связанные с интерфероном-гамма (IFN γ) ("панель воспалительных генов, связанных с IFN γ ") в образце, полученном от индивидуума, а затем вычисления показателя на основе величин экспрессии.

[0050] Также предусматриваются способы лечения индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, включающие (i) идентификацию индивидуума, имеющего комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2; и (ii) введение индивидууму антагониста PD-1 (например, антитело против PD-1, антитело против PD-L1 или их антигенсвязывающая часть) и ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат); где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, а затем вычисления показателя на основе величин экспрессии.

[0051] Также предусматривается способ определения индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, подходящего для лечения антагонистом PD-1 (например, антитело против PD-1, антитело против PD-L1 или их антигенсвязывающая часть) и ингибитором IDO1 (например, линродостата мезилат), причем способ включает определение показателя воспалительной сигнатуры IFN γ и экспрессии гена TDO2 в образце, полученном от индивидуума, и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, а затем вычисления показателя на основе величин экспрессии. В некоторых конкретных аспектах антитело против PD-1

представляет собой ниволумаб.

I. Термины

[0052] Чтобы настоящее изобретение стало более понятным, сначала определены определенные термины. Как используют в настоящей заявке, за исключением случаев, когда явно указано в настоящем описании, каждый из приведенных ниже терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения приведены на протяжении настоящей заявки.

[0053] "Введение" относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, индивидууму, с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Предпочтительные пути введения для иммунотерапии, например, введения антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1, включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутривентриальный, спинальной или другие парентеральные пути введения, например, посредством инъекции или инфузии. Выражение "парентеральное введение", как используют в рамках изобретения, означает способ введения, отличный от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и он включает, но не ограничивается ими, внутривенную, внутримышечную, внутриаартериальную, интратекальную, внутривентриальную, осуществляемую внутри очага повреждения, внутрикапсульную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутривенную, внутривентриальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутривентриальную, эпидуральную и внутривентриальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Другие непарентеральные пути включают пероральный, местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназальным путем, вагинально, ректально, сублингвально или местным путем. Введение также можно проводить, например, один раз, несколько раз и/или на протяжении одного или нескольких пролонгированных периодов. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) вводят внутривенно. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостат) вводят перорально.

[0054] "Неблагоприятное явление" (АЕ), как используют в рамках изобретения, представляет собой любой неблагоприятный и в общем непредусматриваемый или нежелательный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, ассоциированные с применением медикаментозного лечения. Например, неблагоприятное явление может быть ассоциировано с активацией иммунной системы или экспансией клеток иммунной системы (например, Т-клеток) в ответ на лечение. Медикаментозное лечение может иметь одно или несколько ассоциированных с ним АЕ, и все АЕ могут иметь одинаковый или разный уровень тяжести. Упоминание способов, способных "изменять неблагоприятные явления" означает режим лечения, который снижает встречаемость и/или тяжесть одного или нескольких АЕ, ассоциированных с использованием отличающегося режима лечения.

[0055] "Антитело" (Ab) включает, но не ограничивается этим, гликопротеин иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелых (H) цепи и две легких цепи (L), соединенных друг с другом дисульфидными связями, или его антигенсвязывающую часть. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три константных домена: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один константный домен, C_L . Области V_H и V_L могут быть далее подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), между которыми находятся области, которые являются более консервативными, называемые каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, расположенных от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антитела могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Таким образом, термин "антитело против PD-1" включает полное антитело, имеющее две тяжелых цепи и две легких цепи, которое специфически связывается с PD-1, и антигенсвязывающие части полного антитела. Неограничивающие примеры антигенсвязывающих частей представлены в настоящем описании. В некоторых аспектах настоящего изобретения антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или его антигенсвязывающая часть.

[0056] Иммуноглобулин может происходить из любого из широко известных изотипов, включая, но не ограничиваясь ими IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также известны специалистам в данной области, и они включают, но не ограничиваются ими, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. "Изотип" относится к классу или подклассу антитела (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи. Термин "антитело" включает в качестве примера как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; антитела человека или не являющиеся человеческими антитела; полностью синтетические антитела и одноцепочечные антитела. Не являющееся человеческим антитело может быть гуманизировано рекомбинантными способами для уменьшения его иммуногенности у человека. Когда явно не указано и если контекст не указывает на иное, термин "антитело" также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов, и включает одновалентный и двухвалентный фрагмент или часть, и одноцепочечное антитело.

[0057] "Выделенное антитело" относится к антителу, которое является по существу

свободным от других антител, имеющих другую антигенную специфичность (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с PD-1, является по существу свободным от антител, которые связываются специфически с антигенами, отличными от PD-1). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с PD-1, может обладать перекрестной реактивностью в отношении других антигенов, таких как молекулы PD-1 из другого вида. Более того, выделенное антитело может быть по существу свободным от другого клеточного материала и/или химических веществ.

[0058] Термин "моноклональное антитело" ("mAb") относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител с одним молекулярным составом, т.е. молекул антител, чьи первичные последовательности являются по существу идентичными и которые проявляют одну специфичность связывания и аффинность в отношении конкретного эпитопа. Моноклональное антитело является примером выделенного антитела. Моноклональные антитела можно получать способом гибридом, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в данной области.

[0059] Антитело "человека" (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как каркасные области, так и области CDR, происходят из последовательностей иммуноглобулинов зародышевого типа человека. Более того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулинов зародышевого типа человека. Антитела человека по изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевого типа человека (например, мутации, внесенные посредством случайного или сайт-направленного мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*). Однако не подразумевается, что термин "антитело человека", как используют в рамках изобретения, включает антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, трансплантированы в последовательности каркасной области человека. Термины "антитело человека" и "полностью человеческое антитело" используются в качестве синонимов.

[0060] "Гуманизированное антитело" относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все из аминокислот вне CDR не являющегося человеческим антителом заменены соответствующими аминокислотами, происходящими из иммуноглобулинов человека. В одном аспекте гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все из аминокислот вне CDR заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, в то время как некоторые, большинство или все из аминокислот в одной или нескольких CDR являются неизменными. Являются допустимыми небольшие вставки, делеции, инсерции, замены или модификации аминокислот при условии, что они не устраняют способность антитела связывать конкретный антиген. "Гуманизированное" антитело сохраняет антигенную специфичность, сходную с антигенной специфичностью исходного антитела.

[0061] "Химерное антитело" относится к антителу, в котором переменные области происходят из одного вида и константные области происходят из другого вида, такому как антитело, в котором переменные области происходят из антитела мыши и константные области происходят из антитела человека.

[0062] Антитело "против антигена" относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело против PD-1 специфически связывается с PD-1, и антитело против PD-L1 специфически связывается с PD-L1.

[0063] "Антигенсвязывающая часть" антитела (также называемая "антигенсвязывающим фрагментом") относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, с которым связывается целое антитело. Было показано, что антигенсвязывающую функцию антител могут выполнять фрагменты полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином "антигенсвязывающая часть" антитела, например, антитела против PD-1 или антитела против PD-L1, описанного в настоящем описании, включают: (i) Fab-фрагмент (фрагмент, получаемый посредством расщепления папаином) или сходный одновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , LC и CH1; (ii) F(ab')₂-фрагмент (фрагмент, получаемый посредством расщепления пепсином) или сходный двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов V_H и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча антитела, (v) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), который состоит из V_H -домена; (vi) выделенную определяющую комплементарность область (CDR) и (vii) комбинацию двух или более выделенных CDR, которые необязательно могут быть связаны посредством синтетического линкера. Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, V_L и V_H , кодируются отдельными генами, они могут быть связаны, с использованием рекомбинантных способов, посредством синтетического линкера, который позволяет получение их в качестве единой белковой цепи, в которой области V_L и V_H образуют пару, формируя одновалентные молекулы (известные как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Подразумевается, что такие одноцепочечные антитела также охватываются термином "антигенсвязывающая часть" антитела. Эти фрагменты антител получают с использованием общепринятых способов, известных специалистам в данной области, и фрагменты подвергают скринингу в отношении применимости аналогично тому, как и интактные антитела. Антигенсвязывающие части можно получать способами рекомбинантных ДНК или посредством ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов.

[0064] "Злокачественная опухоль" относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост приводят к образованию злокачественных новообразований, которые вторгаются в соседние ткани, а также могут метастазировать в

отдаленные части организма через лимфатическую систему или кровоток. Термин "новообразование" относится к солидной злокачественной опухоли. Термин "карцинома" относится к злокачественной опухоли эпителиального происхождения.

[0065] Термин "IDO1", как используют в рамках изобретения, относится к индоламин 2,3-диоксигеназе 1. Индоламин-пиррол 2,3-диоксигеназа (IDO или INDO EC 1.13.11.52) представляет собой гемсодержащий фермент, который у человека кодируется геном IDO1. Он является одним из трех ферментов, которые катализируют первую и скорость-лимитирующую стадию в каскаде кинуренина, O₂-зависимое окисление L-триптофана в N-формилкинуренин, другими из них являются IDO2 и триптофан 2,3-диоксигеназа (TDO). IDO вовлечен в иммунное модулирование вследствие его способности ограничивать функцию Т-клеток и привлекать механизмы иммунной толерантности. IDO становится активированным в ходе развития опухоли, помогая злокачественным клеткам ускользнуть от уничтожения иммунной системой. Интерферон-гамма имеет антипролиферативный эффект в отношении многих опухолевых клеток, по меньшей мере частично вследствие индукции индоламин 2,3-диоксигеназы.

[0066] Термин "ингибитор IDO1", как используют в рамках изобретения, относится к ингибитору индоламин 2,3-диоксигеназы 1. Ингибиторы IDO1 ингибируют индоламин 2,3-диоксигеназу, что приводит к снижению уровней кинуренина, а также к снижению активности провоспалительных цитокинов. 1-метилтриптофан представляет собой рацемическое соединение, которое слабо ингибирует индоламиндиоксигеназу, но также является очень медленным субстратом. Конкретный рацемер 1-метил-D-триптофан (известный как индоксимод) находится на стадии клинических испытаний для различных злокачественных опухолей. Эпакадостат (INCB24360) и навоксимод (GDC-0919) являются мощными ингибиторами фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, и они находятся на стадии клинических испытаний для различных злокачественных опухолей. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 представляет собой линродостат (BMS-986205). В некоторых аспектах ингибитор IDO1 представляет собой соль линродостата, например, линродостата мезилат. См. WO2015031295, WO2016073770, и WO201809049, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

[0067] Термин "иммунотерапия" относится к лечению индивидуума, страдающего от заболевания, или имеющего риск его возникновения или рецидива, посредством способа, включающего индукцию, усиление, подавление или иную модификацию иммунного ответа. "Лечение" или "терапия" индивидуума относится к любому типу вмешательства или процесса, проводимому у индивидуума, или введения активного ингредиента индивидууму с целью обращения вспять, облегчения, смягчения, ингибирования, замедления или предупреждения возникновения, прогрессирования, развития тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния, или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием.

[0068] "Белок запрограммированной смерти 1" (PD-1) относится к иммуноингибиторному рецептору, принадлежащему семейству CD28. PD-1

экспрессируется преимущественно на ранее активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Термин "PD-1", как используют в рамках изобретения, включает PD-1 человека (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полная последовательность hPD-1 может быть найдена в GenBank под номером доступа № U64863.

[0069] "Лиганд белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1)" представляет собой один из двух гликопротеиновых лигандов клеточной поверхности для PD-1 (другой представляет собой PD-L2), который подавляет активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Термин "PD-L1", как используют в рамках изобретения, включает PD-L1 человека (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полная последовательность hPD-L1 может быть найдена под номером доступа GenBank № Q9NZQ7. Белок PD-L1 человека кодируется геном CD274 человека (ID гена в NCBI: 29126).

[0070] Как используют в рамках изобретения, термин "индивидуум" включает любого человека или не являющегося человеком животного. Термин "не являющееся человеком животное" включает, но не ограничивается ими, позвоночных, таких как не являющиеся человеком приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В конкретных аспектах индивидуумом является человек. Термины, "индивидуум" и "пациент" используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0071] Применение термина "базовая доза" в отношении способов и дозировок по изобретению означает дозу, которую вводят пациенту независимо от массы тела или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, базовая доза не указывается как доза в мг/кг, а вместо этого указывается абсолютное количество средства (например, антитела против PD-1). Например, индивидуум массой 60 кг и индивидуум массой 100 кг получают одну и ту же дозу антитела (например, 240 мг антитела против PD-1).

[0072] Использование термина "фиксированная доза" в отношении способа по изобретению означает, что терапевтическое средство, например, антагонист PD-1 (например, ниволумаб) или ингибитор IDO1 (например, линродостат) присутствует в композиции, фармацевтической композиции, в конкретном (фиксированном) количестве. В некоторых аспектах фиксированная доза основана на массе (например, мг) терапевтического средства. В некоторых аспектах фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) терапевтического средства. Термин "доза в расчете на массу тела", как упоминается в настоящем описании, означает, что дозу, которую вводят пациенту, вычисляют в расчете на массу тела пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг антитела против PD-1, можно вычислить и использовать надлежащее количество антитела против PD-1 (т.е. 180 мг) на введение.

[0073] "Иммунный ответ", как подразумевают в данной области, в основном относится к биологическому ответу у позвоночного против чужеродных агентов или

аномальных, например, злокачественных, клеток, и этот ответ защищает организм против этих агентов и заболеваний, вызываемых ими. Иммунный ответ опосредуется действием одной или нескольких клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцит, В-лимфоцит, натуральный киллер (NK), макрофаг, эозинофил, тучная клетка, дендритная клетка или нейтрофил) и растворимых макромолекул, продуцируемых любыми из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), что приводит к селективному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или выведению из организма позвоночного вторгшихся патогенов, инфицированных патогеном клеток или тканей, злокачественных или других аномальных клеток, или, в случае аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека. Иммунная реакция включает, например, активацию или ингибирование Т-клетки, например, эффекторной Т-клетки, Th-клетки, CD4⁺-клетки, CD8⁺ Т-клетки или Treg-клетки, или активацию или ингибирование любой другой клетки иммунной системы, например, NK-клетки.

[0074] "Иммуноопосредуемый паттерн ответа" относится к клиническому паттерну ответа, наблюдаемому у пациентов со злокачественной опухолью, которых лечили иммунотерапевтическими средствами, которые вызывают противораковые эффекты путем индукции специфических иммунных ответов на злокачественную опухоль или путем модификации нативных иммунных процессов. Этот паттерн ответа характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует после первоначального повышения опухолевой нагрузки или появления новых очагов, что при оценке традиционных химиотерапевтических средств классифицировалось бы как прогрессирование заболевания и было бы синонимом неудачей лекарственного средства. Таким образом, надлежащая оценка иммунотерапевтических средств может потребовать длительного мониторинга эффекта этих средств на целевое заболевание.

[0075] Термины "лечить", "проведение лечения" и "лечение", как используют в рамках изобретения, относятся к любому типу вмешательства или процесса, проводимого у индивидуума, или к введению активного вещества индивидууму, с целью обращения вспять, облегчения, смягчения, ингибирования или замедления или предупреждения прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием, или повышения общей выживаемости. Лечение может проводиться у индивидуума, имеющего заболевание, или у индивидуума, который не имеет заболевания (например, для профилактики).

[0076] Термины "эффективная доза" или "эффективная дозировка" определяют как количество, достаточное для достижения или по меньшей мере частичного достижения желаемого эффекта.

[0077] "Терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная дозировка" лекарственного средства или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством защищает индивидуума от возникновения заболевания или способствует регрессии

заболевания, о чем свидетельствует снижение тяжести симптомов заболевания, повышение частоты и длительности бессимптомных периодов или предотвращение ухудшения или инвалидизации вследствие заболевания. Терапевтически эффективное количество или дозировка лекарственного средства включают "профилактически эффективное количество" или "профилактически эффективную дозировку", которые представляют собой количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством индивидууму, имеющему риск развития заболевания или возникновения рецидива заболевания, ингибирует развитие или рецидив заболевания.

[0078] Способность терапевтического средства способствовать регрессии заболевания, например, регрессии злокачественной опухоли, можно оценивать с использованием различных способов, известных специалисту в данной области, например, у людей в ходе клинических испытаний, в модельных системах на животных, прогнозирующих эффективность у человека, или путем оценки активности средства в способах анализа *in vitro*.

[0079] В качестве примера, "средство против злокачественной опухоли" или его комбинация способствует регрессии опухоли у индивидуума. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество терапевтического средства способствует регрессии злокачественной опухоли вплоть до устранения злокачественной опухоли. В некоторых аспектах настоящего изобретения средства против злокачественной опухоли вводят в качестве комбинации способов лечения: внутривенная терапия, включающая введение антитела против PD-1 (например, ниволумаб), и пероральное терапевтическое средство, включающее введение ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат). "Способствование регрессии злокачественной опухоли" означает, что введение эффективного количества лекарственного средства или его комбинации (вводимой в качестве единой терапевтической композиции или в качестве отдельных композиций в ходе отдельных введений, как рассмотрено выше), приводит к снижению опухолевой нагрузки, например, снижению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания и повышению частоты и длительности бессимптомных периодов заболевания, или к предупреждению ухудшения или инвалидизации вследствие заболевания.

[0080] Кроме того, термины "эффективный" и "эффективность" в отношении способа лечения, описанного в настоящем описании, включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии злокачественной опухоли у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или иным неблагоприятным физиологическим эффектам на клеточном, органном и/или организменном уровне (неблагоприятные эффекты) в результате введения лекарственного средства.

[0081] В качестве примера для лечения опухолей, терапевтически эффективное

количество средства против злокачественной опухоли предпочтительно ингибирует рост злокачественных клеток или рост опухоли по меньшей мере приблизительно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 40%, еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 60% и еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 80% относительно индивидуумов без лечения. Аналогично, при гематологических злокачественных опухолях терапевтически эффективное количество средства против злокачественной опухоли предпочтительно ингибирует рост клеток или уменьшает количество циркулирующих злокачественных клеток по меньшей мере приблизительно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 40%, еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 60% и еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 80% относительно индивидуумов без лечения.

[0082] В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество или дозировка лекарственного средства ингибирует рост злокачественных клеток или рост опухоли на по меньшей мере от приблизительно 20% до приблизительно 40%, на по меньшей мере от приблизительно 30% до приблизительно 50%, на по меньшей мере от приблизительно 40% до приблизительно 60%, на по меньшей мере от приблизительно 50% до приблизительно 70%, на по меньшей мере от приблизительно 60% до приблизительно 80%, на по меньшей мере от приблизительно 70% до приблизительно 90%, на по меньшей мере от приблизительно 30% до приблизительно 60%, на по меньшей мере от приблизительно 40% до приблизительно 70%, на по меньшей мере от приблизительно 50% до приблизительно 80%, на по меньшей мере от приблизительно 60% до приблизительно 90% относительно индивидуумов без лечения. В некоторых аспектах а терапевтически эффективное количество или дозировка лекарственного средства полностью ингибирует рост клеток или рост опухоли, т.е. ингибирует рост клеток или рост опухоли на 100%.

[0083] В некоторых аспектах изобретения может наблюдаться регрессия злокачественной опухоли (например, регрессия опухоли), и она продолжается в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 13 месяцев, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 17 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 19 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 21 месяц, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере приблизительно

23 месяца, по меньшей мере приблизительно 24 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 года, по меньшей мере приблизительно 4 года или по меньшей мере приблизительно 5 лет. Несмотря на эти конечные показатели терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств также должна учитывать иммуноопосредуемые паттерны ответа. Способность терапевтического средства ингибировать рост злокачественной опухоли, например, рост опухоли, можно оценивать с использованием способов анализа, описанных в настоящем описании, и других способов анализа, известных в данной области. Альтернативно это свойство композиции можно оценивать путем исследования способности соединения ингибировать клеточный рост, такое ингибирование можно определять *in vitro* посредством способов анализа, известных специалисту в данной области.

[0084] В других аспектах, например, при лечении гематологической злокачественной опухоли, терапевтически эффективное количество или дозировка лекарственного средства ингибирует рост злокачественных клеток или снижает опухолевую нагрузку по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90% или по меньшей мере приблизительно на 95% относительно индивидуумов без лечения. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество или дозировка лекарственного средства полностью ингибируют рост клеток или устраняют опухолевую нагрузку, т.е. ингибируют рост клеток или общую популяцию поддающихся обнаружению злокачественных клеток на 100%. Способность соединения снижать опухолевую нагрузку можно оценивать с использованием способа анализа, описанного в настоящем описании, и других способов анализа, известных в данной области.

[0085] В некоторых аспектах злокачественной опухоли, например, новообразования, может наблюдаться стабилизация или регрессия (частичный ответ или полный ответ), и они могут продолжаться в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 20 суток, по меньшей мере приблизительно 30 суток, по меньшей мере приблизительно 40 суток, по меньшей мере приблизительно 50 суток, по меньшей мере приблизительно 60 суток, по меньшей мере приблизительно 70 суток, по меньшей мере приблизительно 80 суток, по меньшей мере приблизительно 90 суток, по меньшей мере приблизительно 100 суток, по меньшей мере приблизительно 120 суток, по меньшей мере приблизительно 140 суток, по меньшей мере приблизительно 160 суток, по меньшей мере приблизительно 180 суток, по меньшей мере приблизительно 200 суток, по меньшей мере приблизительно 225 суток, по меньшей мере приблизительно 250 суток, по меньшей мере

мере приблизительно 275 суток, по меньшей мере приблизительно 300 суток, по меньшей мере приблизительно 350 суток, по меньшей мере приблизительно 400 суток, по меньшей мере приблизительно 450 суток, по меньшей мере приблизительно 500 суток, по меньшей мере приблизительно 550 суток или по меньшей мере приблизительно 600 суток.

[0086] Термин "биологический образец", как используют в рамках изобретения, относится к биологическому материалу, полученному от индивидуума. Биологический образец может содержать любой биологический материал, пригодный для определения экспрессии гена-мишени, например, посредством секвенирования нуклеиновых кислот в злокачественных клетках, например, клетках новообразования или циркулирующих злокачественных клетках, и идентификации геномного изменения в отсеквенированных нуклеиновых кислотах. В некоторых аспектах геномное изменение представляет собой мутацию. В других аспектах геномное изменение представляет собой изменение уровня экспрессии определенного гена в злокачественных клетках относительно эталона.

[0087] Биологический образец может представлять собой любую подходящую биологическую ткань или жидкость, например, такую как ткань злокачественной опухоли, кровь, плазма крови и сыворотка. В одном аспекте образец представляет собой биоптат опухолевой ткани, например, фиксированную формалином залитую парафином (FFPE) опухолевую ткань или свежемороженную опухолевую ткань, и т.п. В другом аспекте биологический образец представляет собой жидкий биоптат, который в некоторых аспектах включает одно или несколько из крови, сыворотки, плазмы, циркулирующих опухолевых клеток, *exo*-РНК, *ct*-ДНК и *cf*-ДНК.

[0088] Термины "один раз приблизительно каждую неделю", "один раз приблизительно каждые две недели" или любые сходные термины для интервалов дозирования, как используют в рамках изобретения, означают приблизительные количества. "Один раз приблизительно каждую неделю" может включать каждые семь суток \pm одни сутки, т.е. от каждых шести суток до каждых восьми суток. "Один раз приблизительно каждые две недели" может включать каждые четырнадцать суток \pm трое суток, т.е. от каждых одиннадцати суток до каждых семнадцати суток. Сходные приближения применимы, например, для одного раза приблизительно каждые три недели, одного раза приблизительно каждые четыре недели, одного раза приблизительно каждые пять недель, одного раза приблизительно каждые шесть недель и одного раза приблизительно каждые двенадцать недель.

[0089] В некоторых аспектах интервал между введениями один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день на первой неделе, а затем следующую дозу можно вводить в любой день на шестой или двенадцатой неделе, соответственно. В других аспектах интервал между введениями один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в конкретный день первой недели (например, понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недель (т.е. понедельник),

соответственно.

[0090] Форма единственного числа включает множественное число упоминаемых объектов, если контекст явно не определяет иное. Форма единственного числа, а также термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в настоящем описании взаимозаменяемо. В некоторых аспектах форма единственного числа означает "один". В других аспектах форма единственного числа включает "два или более" или "множество".

[0091] Более того, термин "и/или", когда он используется в настоящем описании, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим из них или без него. Таким образом, термин "и/или", как используют в выражении, таком как "А и/или В" в настоящем описании, подразумевает включение "А и В," "А или В", "А" (только) и "В" (только). Аналогично, термин "и/или", как используют в настоящем описании в выражении, таком как "А, В и/или С" охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (только); В (только) и С (только).

[0092] Термины "приблизительно" или "по существу составляющий" относятся к величине или композиции, которые находятся в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретной величины или композиции, как определяет специалист в данной области, который зависит частично от того, как величину или композицию измеряют или определяют, т.е. ограничений системы измерения. Например, "приблизительно" или "по существу составляющий" может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области. Альтернативно "приблизительно" или "по существу составляющий" может означать диапазон вплоть до 10%. Более того, в частности, в отношении биологических систем или процессов, термины могут быть округлены до порядка величины или вплоть до 5-кратного значения величины. Когда конкретные величины или композиции предоставлены в заявке и формуле изобретения, если нет иных указаний, значение "приблизительно" или "по существу составляющий" должны подразумеваться в рамках приемлемого диапазона погрешности для этой конкретной величины или композиции.

[0093] Как используют в рамках изобретения, термин "приблизительно", используемый в отношении одной или нескольких представляющих интерес величин, относится к величине, которая является сходной с указанной эталонной величиной. В некоторых аспектах термин "приблизительно" относится к диапазону величин в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее в любом направлении (больше или меньше) от указанной эталонной величины, если нет иных указаний или если иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число превышает 100% от возможной величины).

[0094] Как описано в настоящем описании, следует понимать, что любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон соотношений или диапазон целых чисел включает величину любого целого числа в указанном диапазоне и, в соответствующих

случаях, их части (такие как одна десятая и одна сотая целого числа), если нет иных указаний.

[0095] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение. Например, в Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и the Oxford Dictionary of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, предоставлен специалисту в данной области общий словарь многих из терминов, используемых в настоящем описании.

[0096] Понятно, что, когда аспекты описаны в настоящем описании с помощью формулировки "содержащий", также предусматриваются в остальном аналогичные аспекты, описанные в терминах "состоящий из" и/или "состоящий по существу из".

[0097] Единицы, приставки и символы обозначаются в соответствии с их признанной Международной системой единиц (SI) формой. Заголовки, приведенные в настоящем описании, не являются ограничениями различных аспектов изобретения, которые могут быть установлены посредством описания в целом. Таким образом, термины, которые определены, более подробно определены посредством описания во всей полноте.

[0098] Сокращенные обозначения, использованные в настоящем описании, определены на протяжении настоящего описания. Различные аспекты изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

II. Способы и композиции для применения

[0099] Настоящее изобретение относится к способам лечения человека, страдающего от злокачественной опухоли, например, новообразования, включающим введение антагониста PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть) и ингибитора индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) (например, линродостата мезилат) индивидууму, где идентифицировано, что индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (IDO2) до введения; и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, включающей связанные с интерфероном-гамма (IFN γ) гены ("панель воспалительных генов, связанных с IFN γ ") в образце, полученном от индивидуума. Показатель воспалительной сигнатуры IFN γ вычисляют из уровней экспрессии, измеренных для каждого гена в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ .

[0100] Как используют в рамках изобретения, термин "связанные с IFN γ гены" относится к генам, которые связаны с опосредуемой IFN γ клеточной передачей сигнала. В одном аспекте настоящего изобретения связанные с IFN γ гены охватывают, например, IFN γ , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3,

NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6 и CXCL13. Таким образом, "панель воспалительных генов, связанных с IFN γ ," может включать любую подгруппу этих генов. В одном аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , включает, состоит или состоит по существу из IFN γ , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6 и CXCL13. В другом аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , включает, состоит или состоит по существу из IR2RG, CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, GZMK, IFN γ , HLA-E, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1 и CXCL11. В другом аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , включает, состоит или состоит по существу из CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1 и HLA.E. В другом аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , включает, состоит или состоит по существу из IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA и PRF1. В другом аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , включает, состоит или состоит по существу из IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1 и STAT1. См. **таблицу 1**, в которой приведены наименования генов, описания и идентификаторы последовательностей RefSeq для генов, связанных с IFN γ , описанных в настоящем описании, и TDO2.

[0101] База данных эталонных последовательностей (RefSeq) представляет собой находящуюся в открытом доступе, аннотированную и организованную коллекцию общедоступных нуклеотидных последовательностей (ДНК, РНК) и их белковых продуктов. Эта база данных создана National Center for Biotechnology Information (NCBI), и, в отличие от GenBank, в ней приведена только одна запись для каждой природной биологической молекулы (т.е. ДНК, РНК или белок) для большинства организмов в диапазоне от вирусов до бактерий и до эукариот. Доступ к базе данных RefSeq может быть осуществлен на www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq.

ТАБЛИЦА 1

Наименование гена (синоним)	Описание	Идентификатор RefSeq
CCL5 (RANTES)	Лиганд 5 хемокинов (C-C мотив)	NM_002985.2
CCR5	Рецептор 5 хемокинов (C-C мотив)	NM_000579
CD2	Антиген Т-клеточной поверхности CD2	NM_001767.2
CD274 (PD-L1)	Лиганд 1 белка запрограммированной клеточной смерти 1	NM_014143.2

CD276 (B7-H3)	Гомолог 3 B7	NM_001024736 .1
CD3D	Молекула CD3d, дельта (комплекс CD3-TCR)	NM_000732.4
CD3E	Молекула CD3e, эpsilon (комплекс CD3-TCR)	NM_000733.2
CD8A	Альфа-цепь гликопротеина CD8 Т-клеточной поверхности	NM_001145873
СИТА	Трансактиватор основного комплекса гистосовместимости класса II,	NM_000246.3
CMKLR1	Хемокин-подобный рецептор 1	NM_001142343
CXCL10 (IP-10)	Лиганд 10 хемокинов (С-Х-С мотив)	NM_001565.1
CXCL11	Лиганд 11 хемокинов (С-Х-С мотив)	NM_005409
CXCL13 (BCA-1)	Лиганд 13 хемокинов (С-Х-С мотив)	NM_006419.2
CXCL9	Лиганд 9 хемокинов (С-Х-С мотив)	NM_002416
CXCR6	Рецептор 6 хемокинов (С-Х-С мотив)	NM_006564.1
GZMA	Гранзим А	NM_006144.2
GZMB	Гранзим В	NM_004131.3
GZMK	Гранзим К	NM_002104.2
HLA.DQA1	Основной комплекс гистосовместимости, класса II, DQ альфа 1	NM_002122
HLA.DRB1	Основной комплекс гистосовместимости, класса II, DR бета 1	NM_002124
HLA.E	Основной комплекс гистосовместимости, класса I, E	NM_005516.4
HLA-DRA	Основной комплекс гистосовместимости, класса II, DR альфа	NM_019111.3
IDO1	Индоламин 2,3-диоксигеназа 1	NM_002164
IFN γ	Интерферон-гамма	NM_000619.2
IR2RG	Рецептор интерлейкина 2, гамма	NM_000206
LAG3 (CD223)	Ген активации лимфоцитов 3	NM_002286.5
ITGAL	Интегрин, альфа L (антиген CD11A (p180), ассоциированный с функцией лимфоцитов антиген 1; альфа-полипептид)	NM_002209
NKG7	Белок 7 гранул натуральных киллеров	NM_005601

PDCD1 (PD-1)	Белок запрограммированной смерти 1	NM_005018
PDCD1LG2 (PD-L2)	Лиганд 2 белка 1 запрограммированной клеточной смерти	NM_025239.3
PRF1	Перфорин 1	NM_005041.3
PSMB10	Субъединица протеасом (просома, макропаин), бета-типа, 10	NM_002801.2
PTPRC	Протеинтирозинфосфатаза, рецепторного типа, C	NM_080921
SLAMF6 (NTBA)	Представитель 6 семейства SLAM	NM_001184714
STAT1	Передатчик сигнала и активатор транскрипции 1	NM_007315.2
TAGAP	Белок активации Т-клеток, активирующий RhoGTPase	NM_054114.3
TIGIT	Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM	NM_173799.2
TDO2	Триптофан 2,3-диоксигеназа	NM_005651

[0102] Настоящее изобретение также относится к способам лечения человека, страдающего от злокачественной опухоли, например, новообразования, включающим (i) идентификацию индивидуума, имеющего комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2; и (ii) введение индивидууму антагониста PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, антитело против PD-L1, или их антигенсвязывающая часть) и ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат); где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, а затем вычисления показателя из измеренных уровней экспрессии.

[0103] Также предусматриваются способы для индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, например, новообразования, подходящего для лечения антагонистом PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть) и ингибитором IDO1 (например, линродостата мезилат), причем способ включает определение показателя воспалительной сигнатуры IFN γ и экспрессии гена TDO2 в образце, полученном от индивидуума, и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, а затем вычисления показателя из измеренных уровней экспрессии.

[0104] В некоторых аспектах индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий

показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение индивидууму антагониста PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, антитело против PD-L1, или их антигенсвязывающая часть) и ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат).

[0105] Также настоящее изобретение относится к ингибитору IDO1 (например, линродостата мезилат) для лечения злокачественной опухоли, например, новообразования, в комбинации с антагонистом PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, антитело против PD-L1 или их антигенсвязывающая часть) у человека, нуждающегося в этом, где идентифицировано, что индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2 до введения; и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, включающей интерферон-гамма (IFN γ), в образце, полученном от индивидуума, а затем вычисления показателя из измеренных уровней экспрессии.

[0106] Также предусматривается ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат) для индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, подходящего для лечения ингибитором IDO1 (например, линродостата мезилат) в комбинации с антагонистом PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, антитело против PD-L1, или их антигенсвязывающая часть), где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и экспрессии гена TDO2 определяют в образце, полученном от индивидуума; и где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума, а затем вычисления показателя из измеренных уровней экспрессии. В некоторых аспектах индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2.

[0107] Термин "биомаркер", как используют в рамках изобретения, относится к фактору, который является характерным показателем биологического процесса, биологического события и/или патологического состояния, например, фактором, прогнозирующим клинический ответ на лечение злокачественной опухоли, например, ингибитором IDO1 (например, линродостат) в комбинации с антагонистом PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, антитело против PD-L1, или их антигенсвязывающая часть). Как используют в рамках изобретения, термин "биомаркер" охватывает как молекулярные маркеры, так и показатели и/или оценки, полученные путем определения таких молекулярных биомаркеров. Таким образом, в контексте настоящего изобретения термин "биомаркер" охватывает, например, биологические биомаркеры (например, конкретный ген или гены или продукт экспрессии, такой как мРНК или белок), и числовые величины и другие количественные или качественные характеристики, например, "оценки", объединяющие один или несколько показателей.

[0108] В конкретном аспекте термин "биомаркер" относится к продукту гена (например, нуклеиновая кислота или белок) или их комбинации, который может быть определен и который ассоциирован, например, и исходом лечения злокачественной опухоли.

[0109] В некоторых аспектах биомаркер представляет собой "комбинированный биомаркер" или "составной биомаркер", т.е. биомаркер, включающий несколько отдельных биомаркеров. В одном из аспектов настоящего изобретения биомаркер представляет собой "комбинированный биомаркер", включающий два показателя, т.е. показатель, связанный с мультигенной воспалительной сигнатурой интерферона-гамма, и второй показатель, соответствующий уровню экспрессии гена TDO2. Уровни компонентов комбинированного биомаркера по настоящему изобретению могут быть повышены (т.е. они могут быть "более высокими") или они могут быть снижены (т.е. они могут быть "более низкими") относительно эталонного уровня. Термин "эталонный уровень", как используют в рамках изобретения, относится к уровню одного или нескольких биомаркеров, описанных в настоящем описании, или к показателю, полученному путем определения одного или нескольких биомаркеров, описанных в настоящем описании, где уровень является более высоким или более низким, чем эталонные уровни или эталонный показатель, соответствующий референтной группе (например, наивные индивидуумы, индивидуумы, ассоциированные с конкретной группой, такой как прогностическая группа, например, рецидива злокачественной опухоли или отсутствия ответа злокачественной опухоли на конкретное терапевтическое средство или его комбинацию).

[0110] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения экспрессии панели связанных с $IFN\gamma$ воспалительных генов ("панель воспалительных генов $IFN\gamma$ ") в образце злокачественной опухоли, например, образце новообразования, полученном от индивидуума, где панель воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, включает 1 воспалительный ген, 2 воспалительных гена, 3 воспалительных гена, 4 воспалительных гена, 5 воспалительных генов, 6 воспалительных генов, 7 воспалительных генов, 8 воспалительных генов, 9 воспалительных генов, 10 воспалительных генов, 11 воспалительных генов, 12 воспалительных генов, 13 воспалительных генов, 14 воспалительных генов, 15 воспалительных генов, 16 воспалительных генов, 17 воспалительных генов, 18 воспалительных генов, 19 воспалительных генов или 20 воспалительных генов, где воспалительные гены представляют собой связанные с $IFN\gamma$ воспалительные гены, выбранные из группы, состоящей из $IFN\gamma$, CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, SIPA, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6 и CXCL13.

[0111] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры

IFN γ определяют путем определения экспрессии панели связанных с IFN γ воспалительных генов ("панель воспалительных генов IFN γ ") в образце злокачественной опухоли, например, в образце новообразования, полученном от индивидуума, где панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит или состоит по существу из 1 воспалительного гена, 2 воспалительных генов, 3 воспалительных генов, 4 воспалительных генов, 5 воспалительных генов, 6 воспалительных генов, 7 воспалительных генов, 8 воспалительных генов, 9 воспалительных генов, 10 воспалительных генов, 11 воспалительных генов, 12 воспалительных генов, 13 воспалительных генов, 14 воспалительных генов, 15 воспалительных генов, 16 воспалительных генов, 17 воспалительных генов, 18 воспалительных генов, 19 воспалительных генов или 20 воспалительных генов, где воспалительные гены представляют собой связанные с IFN γ воспалительные гены, выбранные из группы, состоящей из IFN γ , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, SIPA, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6 и CXCL13.

[0112] В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем приблизительно 25, менее чем приблизительно 24, менее чем приблизительно 23, менее чем приблизительно 22, менее чем приблизительно 21, менее чем приблизительно 20, менее чем приблизительно 19, менее чем приблизительно 18, менее чем приблизительно 17, менее чем приблизительно 16, менее чем приблизительно 15, менее чем приблизительно 14, менее чем приблизительно 13, менее чем приблизительно 12, менее чем приблизительно 11, менее чем приблизительно 10, менее чем приблизительно 9, менее чем приблизительно 8, менее чем приблизительно 7, менее чем приблизительно 6 или менее чем приблизительно 5 связанных с IFN γ воспалительных генов.

[0113] В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 25 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 24 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 23 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 22 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 21 связанного с IFN γ воспалительного гена. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 20 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 19 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 18 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее

чем 17 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 16 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 15 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 14 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 13 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 12 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 11 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 10 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 9 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 8 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 7 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 6 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из менее чем 5 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из 4 связанных с IFN γ воспалительных генов. В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из 3 связанных с IFN γ воспалительных генов.

[0114] В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , содержит по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 генов, выбранных из группы, состоящей из IFN γ , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, CИТА, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6 и CXCL13.

[0115] Таким образом, в некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , может включать гены, связанные с цитолитической активностью (например, гранзим А/В/К и/или PRF1), гены цитокинов/хемокинов для инициации воспаления (например, CXCR6, CXCL9, CCL5 и/или CCR5), гены Т-клеточных маркеров (например, CD3D, CD3E, CD2 и/или IL2RG [кодирующих IL-2R γ]), гены активности НК-клеток (например, NKG7 и/или HLA-E), гены презентации антигенов (например, CИТА и/или HLA-DRA) и/или гены дополнительных иммуномодулирующих факторов (например, LAG3, IDO1 и/или SLAMF6). См., например, Ayers et al. (2017) *J. Clin. Invest.* 127: 2930-40; и публикацию заявки США № US2016-0304969, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0116] В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит или состоит по существу из (i) IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1 и STAT1;

(ii) IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA и PRF1;

(iii) IFN γ , CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, HLA-E, GZMK, GZMB, PDCD, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1 и CXCL11;

(iv) IR2RG, CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, GZMK, IFNG, HLA-E, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1 и CXCL11; или

(v) любой их комбинации, или любой комбинации генов, приведенных в (i)-(iv).

[0117] В одном аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1 и STAT1.

[0118] В одном аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA и PRF1.

[0119] В одном аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1 и HLA.E.

[0120] В одном аспекте панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из IR2RG, CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, GZMK, IFNG, HLA-E, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1 и CXCL11.

[0121] В некоторых аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1 и STAT1, и 1 дополнительного связанного с IFN γ воспалительного гена, 2 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 3 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 4 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 5 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 6 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 7 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 8 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 9 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 10 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 11 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 12 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 13 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 14 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 15 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 16 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 17 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 18 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 19 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов или 20 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов.

[0122] В других аспектах панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит из IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA и PRF1, и 1 дополнительного связанного с IFN γ воспалительного гена, 2 дополнительных связанных с

с IFN γ воспалительных генов, 11 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 12 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 13 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 14 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 15 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 16 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 17 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 18 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов, 19 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов или 20 дополнительных связанных с IFN γ воспалительных генов.

[0125] Молекулярные биомаркеры IFN γ , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, РТРС, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6 и CXCL13, описанные в настоящем описании, также включают

(i) белки или их фрагменты, обладающие по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 71%, по меньшей мере приблизительно 72%, по меньшей мере приблизительно 73%, по меньшей мере приблизительно 74%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 76%, по меньшей мере приблизительно 77%, по меньшей мере приблизительно 78%, по меньшей мере приблизительно 79%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 81%, по меньшей мере приблизительно 82%, по меньшей мере приблизительно 83%, по меньшей мере приблизительно 84%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 86%, по меньшей мере приблизительно 87%, по меньшей мере приблизительно 88%, по меньшей мере приблизительно 89%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с их соответствующей последовательностью дикого типа; и

(ii) нуклеиновые кислоты (например, мРНК), обладающие по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 71%, по меньшей мере приблизительно 72%, по меньшей мере приблизительно 73%, по меньшей мере приблизительно 74%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 76%, по меньшей мере приблизительно 77%, по меньшей мере приблизительно 78%, по меньшей мере приблизительно 79%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 81%, по меньшей мере приблизительно 82%, по меньшей мере приблизительно 83%, по меньшей мере приблизительно 84%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 86%, по меньшей мере приблизительно 87%, по меньшей мере

приблизительно 88%, по меньшей мере приблизительно 89%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с соответствующими последовательностями нуклеиновых кислот дикого типа, кодирующими соответствующий молекулярный биомаркер.

[0126] Молекулярные биомаркеры, описанные в настоящем описании, также включают их изоформы и/или варианты. Как используют в рамках изобретения, "вариант" биомаркера имеет по меньшей мере одно изменение аминокислотной последовательности по сравнению с аминокислотной последовательностью соответствующего полипептида дикого типа. Изменение аминокислотной последовательности может представлять собой, например, замену, делецию или инсерцию одной или нескольких аминокислот, предпочтительно консервативные замены. Вариант биомаркера может иметь любую комбинацию аминокислотных замен, делеций или инсерций. В одном аспекте полипептид варианта биомаркера может иметь такое количество аминокислотных изменений, что его аминокислотная последовательность обладает по меньшей мере приблизительно 60, по меньшей мере приблизительно 70, по меньшей мере приблизительно 80, по меньшей мере приблизительно 85, по меньшей мере приблизительно 90, по меньшей мере приблизительно 95, по меньшей мере приблизительно 97, по меньшей мере приблизительно 98, по меньшей мере приблизительно 99, по меньшей мере приблизительно 99,5 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью соответствующего полипептида дикого типа.

[0127] В других аспектах вариант биомаркера содержит по меньшей мере одно изменение последовательности нуклеиновой кислоты по сравнению с последовательностью нуклеиновой кислоты соответствующей ДНК или РНК (например, мРНК). Изменение последовательности нуклеиновой кислоты может представлять собой, например, замену, делецию или инсерцию одного или нескольких нуклеотидов, предпочтительно консервативные замены. Вариант биомаркера может иметь любую комбинацию замен, делеций или инсерций в нуклеиновой кислоте. В одном аспекте ген варианта биомаркера или продукт гена (например, мРНК) может иметь такое количество изменений нуклеотидов, что его нуклеотидная последовательность обладает по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99%, по меньшей мере приблизительно 99,5% или 100% идентичностью с последовательностью нуклеиновой кислоты соответствующего гена или продукта гена дикого типа (например, мРНК).

[0128] В некоторых аспектах способы, описанные в настоящем описании, могут включать определение, предоставление образца, полученного от индивидуума, для определения, или инструктирование клинической лаборатории определить уровень экспрессии или активность молекулярных биомаркеров, описанных в настоящем описании, или их комбинации.

[0129] Настоящее изобретение относится к способам лечения человека, страдающего от злокачественной опухоли, включающим проведение у индивидуума комбинированной терапии, включающей (i) терапию антагонистом PD-1, например, антителом против PD-1 (например, ниволумаб) или антителом против PD-L1, или его антигенсвязывающей частью, как правило, вводимыми внутривенно, и (ii) терапию ингибитором IDO1 (например, линродостата мезилат), как правило, вводимым перорально.

[0130] В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть связывается с тем же эпитопом, что и ниволумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое моноклональное антитело или его антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит константную область тяжелой цепи, которая происходит из изоформа IgG1 или IgG4 человека.

[0131] В некоторых аспектах антитело против PD-1 включает ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или его антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или цемиплимаб.

[0132] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 включает авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб или его антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб, атезолизумаб или дурвалумаб.

[0133] В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят один раз каждую неделю, один раз каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели, один раз приблизительно каждые 4 недели, один раз приблизительно каждые 5 недель или один раз приблизительно каждые 6 недель. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят в дозе в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 20,0 мг/кг массы тела. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, Ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят в дозе приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 11 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 13 мг/кг, приблизительно 14 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 18 мг/кг, приблизительно 19 мг/кг или

приблизительно 20 мг/кг.

[0134] В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят в дозе в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 10,0 мг/кг массы тела, например, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 11 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 13 мг/кг, приблизительно 14 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 18 мг/кг, приблизительно 19 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг, один раз приблизительно каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель. В одном аспекте антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят в дозе в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 10,0 мг/кг массы тела один раз приблизительно каждые 1, 2 или 3 недель. В другом аспекте антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг массы тела один раз приблизительно каждые 2 недели.

[0135] В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе по меньшей мере приблизительно 25 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 50 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 75 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 100 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 125 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 150 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 175 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 200 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 220 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 240 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 260 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 280 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 300 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 320 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 340 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 360 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 380 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 400 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 420 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 440 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 460 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 480 мг/доза, по меньшей мере приблизительно 500 мг/доза или по меньшей мере приблизительно 550 мг/доза.

[0136] В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг/доза. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг/доза. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть

вводят в базовой дозе приблизительно один раз каждые 1, 2, 3 или 4 недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг/доза один раз приблизительно каждые две недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг/доза один раз приблизительно каждые четыре недели.

[0137] В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят до тех пор, пока наблюдают клиническую пользу или пока не произойдет неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 составляют для внутривенного введения. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят посредством болюсного внутривенного введения. В некоторых аспектах болюс представляет собой быстрый болюс. В других аспектах болюс представляет собой медленный болюс. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят посредством внутривенной инфузии. В некоторых аспектах антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1 вводят в субтерапевтической дозе.

[0138] В некоторых аспектах иммунотерапия антителом против PD-1 (например, ниволумаб) или антителом против PD-L1 сопровождается второй терапией, включающей введение ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат) индивидууму. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 представляет собой соединение, которое селективно ингибирует IDO1. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 не ингибирует ферментативную активность TDO2. В некоторых конкретных аспектах настоящего изобретения ингибитор IDO1 представляет собой линродостат ((2R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамид) или его соль. В некоторых аспектах соль линродостата представляет собой линродостата мезилат. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 выбран из группы, состоящей из линродостата, 1-метил-DL-триптофана, п-(3-бензофуранил)-DL-аланина, п-[3-бензо(b)тиенил]-DL-аланина; 6-нитро-L-триптофана, эпакодостата, PF-06840003 (3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пирролидин-2,5-диона), навоксимода, IOM2983, RG-70099, TPST-8844, SRX-3217, PDX-26116, NLG-802, MK-7162, LY-3381916, LY-01013, КНК-2455, IO-102, IO-101, индоксимода, НТИ-1090, EOS-200271, DN-1406131, DN-016, BLH-1131, BGB-5777, BEBT-303, AN-0015, AI-001 и любой их комбинации. См. Prendergast et al. (2017) *Cancer Res.* 77(24); 6795-811, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0139] В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат) составлен для перорального введения. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат) вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат) вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостата

мезилат) вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг каждые сутки. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат) вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг каждые сутки. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 25 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки, приблизительно 75 мг/сутки, приблизительно 100 мг/сутки, приблизительно 125 мг/сутки, приблизительно 150 мг/сутки, приблизительно 175 мг/сутки, приблизительно 200 мг/сутки, приблизительно 225 мг/сутки, приблизительно 250 мг/сутки, приблизительно 275 мг/сутки или приблизительно 300 мг/сутки.

[0140] В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат) вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг каждые сутки в ходе лечения антителом против PD-1 (например, ниволумаб) или антителом против PD-L1. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостата мезилат) вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг каждые сутки в ходе лечения антителом против PD-1 (например, ниволумаб) или антителом против PD-L1. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 25 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки, приблизительно 75 мг/сутки, приблизительно 100 мг/сутки, приблизительно 125 мг/сутки, приблизительно 150 мг/сутки, приблизительно 175 мг/сутки, приблизительно 200 мг/сутки, приблизительно 225 мг/сутки, приблизительно 250 мг/сутки, приблизительно 275 мг/сутки, или приблизительно 300 мг/сутки в ходе лечения антителом против PD-1 (например, ниволумаб) или антителом против PD-L1.

[0141] В конкретном аспекте антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб и ингибитор IDO1 представляет собой линродостата мезилат. В некоторых аспектах ниволумаб вводят индивидууму, нуждающемуся в этом (например, индивидуум со злокачественной опухолью) в базовой дозе приблизительно 240 мг/доза один раз приблизительно каждые две недели и линродостата мезилат вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг/доза каждые сутки в ходе лечения ниволумабом. В некоторых аспектах ниволумаб вводят индивидууму, нуждающемуся в этом (например, индивидуум со злокачественной опухолью) в базовой дозе приблизительно 480 мг/доза один раз приблизительно каждые четыре недели и линродостата мезилат вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг/доза каждые сутки в ходе лечения ниволумабом. В некоторых аспектах ниволумаб вводят индивидууму, нуждающемуся в этом (например, индивидуум со злокачественной опухолью) в базовой дозе приблизительно 240 мг/доза один раз приблизительно каждые две недели и линродостата мезилат вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг/доза каждые сутки в ходе лечения ниволумабом. В некоторых аспектах ниволумаб вводят индивидууму, нуждающемуся в этом (например, индивидуум со злокачественной опухолью) в базовой дозе приблизительно 480 мг/доза один раз приблизительно каждые четыре недели и линродостата мезилат вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг/доза каждые сутки в ходе лечения ниволумабом. В некоторых аспектах этих способов лекарственные средства вводят индивидууму, если индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной

сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах лекарственные средства, описанные в настоящем описании, можно вводить индивидууму, который является рефрактерным, например, злокачественная опухоль является рефрактерной после по меньшей мере одной предшествующей терапии злокачественной опухоли, например, терапии злокачественной опухоли, включающей введение по меньшей мере одного средства против злокачественной опухоли. В некоторых аспектах по меньшей мере одно средство против злокачественной опухоли включает иммунотерапию.

[0142] В некоторых аспектах антагонист PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб) вводят в тот же день, до или после введения ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат), например, непосредственно до или после введения ингибитора IDO1. В некоторых аспектах антагонист PD-1 (например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб) вводят одновременно с ингибитором IDO1 (например, линродостата мезилат).

[0143] В некоторых аспектах проведение комбинированной терапии, описанной в настоящем описании (например, противораковая терапия, включающая введение ниволумаба и ингибитора IDO1, такого как линродостата мезилат, индивидууму, нуждающемуся в этом) осуществляет лечение злокачественной опухоли. В некоторых аспектах проведение комбинированной терапии снижает опухолевую нагрузку. В некоторых аспектах опухолевая нагрузка снижается по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, или приблизительно на 100% по сравнению с опухолевой нагрузкой до введения.

[0144] В некоторых аспектах проведение комбинированной терапии снижает объем опухоли. В некоторых аспектах объем опухоли уменьшается по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% по сравнению с

объемом опухоли до введения.

[0145] В некоторых аспектах проведение комбинированной терапии снижает пролиферацию опухолевых клеток. В некоторых аспектах пролиферация злокачественной опухоли снижается по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% по сравнению с пролиферацией злокачественных клеток до введения.

[0146] В некоторых аспектах проведение комбинированной терапии снижает рост опухоли. В некоторых аспектах рост опухоли снижается по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100% по сравнению с ростом опухоли до введения.

[0147] В некоторых аспектах выживание без прогрессирования у индивидуума составляет по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после первоначального проведения комбинированной терапии, описанной в настоящем описании (например, терапия против злокачественной опухоли, включающая введение ниволумаба и ингибитора IDO1, такого как линродостата мезилат, у индивидуума, нуждающегося в этом, которую проводят у индивидуума, если индивидуум

имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2).

[0148] В некоторых аспектах индивидуум имеет стабильное заболевание после проведения комбинированной терапии, описанной в настоящем описании (например, противораковая терапия, включающая введение ниволумаба и ингибитора IDO1, такого как линродостата мезилат, у индивидуума, нуждающегося в этом, которую проводят у индивидуума, если индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2).

[0149] В некоторых аспектах индивидуум имеет частичный ответ после проведения комбинированной терапии, описанной в настоящем описании (например, противораковая терапия, включающая введение ниволумаба и ингибитора IDO1, такого как линродостата мезилат, у индивидуума, нуждающегося в этом, которую проводят у индивидуума, если индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2).

[0150] В некоторых аспектах индивидуум имеет полный ответ после проведения комбинированной терапии, описанной в настоящем описании (например, противораковая терапия, включающая введение ниволумаба и ингибитора IDO1, такого как линродостата мезилат, у индивидуума, нуждающегося в этом, которую проводят у индивидуума, если индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2).

[0151] В некоторых аспектах проведение комбинированной терапии, описанной в настоящем описании, у индивидуума, нуждающегося в этом (например, противораковая терапия, включающая введение ниволумаба и ингибитора IDO1, такого как линродостата мезилат, у индивидуума, нуждающегося в этом, которую проводят у индивидуума, если индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2) повышает вероятность выживания без прогрессирования по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 110%, по меньшей мере приблизительно на 120%, по меньшей мере приблизительно на 130%, по меньшей мере приблизительно на 140%, или по меньшей мере приблизительно на 150% по сравнению с вероятностью выживания без прогрессирования у индивидуума, не имеющего комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2).

[0152] В некоторых аспектах проведение комбинированной терапии, описанной в

настоящем описании, у индивидуума, нуждающегося в этом (например, противораковая терапия, включающая введение ниволумаба и ингибитора IDO1, такого как линродостата мезилат, у индивидуума, нуждающегося в этом, которую проводят у индивидуума, если индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2) повышает общую вероятность выживания по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 100%, по меньшей мере приблизительно 125%, по меньшей мере приблизительно 150%, по меньшей мере приблизительно 175%, по меньшей мере приблизительно 200%, по меньшей мере приблизительно 225%, по меньшей мере приблизительно 250%, по меньшей мере приблизительно 275%, по меньшей мере приблизительно 300%, по меньшей мере приблизительно 325%, по меньшей мере приблизительно 350%, или по меньшей мере приблизительно 375% по сравнению с общей вероятностью выживания индивидуума, не имеющего комбинированного биомаркера, включающего (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2.

III. Комбинированный биомаркер и панель генов

[0153] Способы по настоящему изобретению относятся к применению для прогностических целей комбинированного биомаркера, который имеет два компонента: показатель воспалительной сигнатуры IFN γ , полученный для панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и второй показатель, показатель экспрессии гена TDO2, который основан на уровне экспрессии гена TDO2.

[0154] Показатель воспалительной сигнатуры IFN γ , как используют в рамках изобретения, представляет собой комбинированный показатель уровня экспрессии генов, присутствующих в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , которая, например, содержит, состоит из или состоит по существу из

(i) IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1 и STAT1;

(ii) IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA и PRF1;

или

(iii) CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, HLA-E, GZMK, GZMB, PDCD, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1 и CXCL11; или

(iv) IFN γ , IR2RG, CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, GZMK, HLA-E, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1 и CXCL11,

в образце, полученном от индивидуума.

[0155] В принципе, в способах, описанных в настоящем описании, можно использовать любой биологический образец, содержащий одну или несколько злокачественных клеток. В некоторых аспектах образец выбран из биоптата злокачественной опухоли (например, новообразования), образца крови, образца

сыворотки или любой их комбинации. В некоторых аспектах образец получен из стромы опухоли. В некоторых аспектах образец представляет собой биоптат опухоли, полученный от индивидуума до введения антагониста PD-1 (например, антитело против PD-1 или против PD-L1) и/или до введения ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат). В некоторых аспектах образец, полученный от индивидуума, представляет собой фиксированный формалином биоптат опухоли. В некоторых аспектах образец, полученный от индивидуума, представляет собой залитый парафином биоптат опухоли. В некоторых аспектах образец, полученный от индивидуума, представляет собой фиксированную формалином залитую парафином ткань. В некоторых аспектах образец, полученный от индивидуума, представляет собой свежемороженый биоптат опухоли. В некоторых аспектах образец, полученный от индивидуума, представляет собой образец крови, или он получен путем обработки образца крови (например, образец представляет собой определенную субпопуляцию клеток, экстрагированную из образца крови).

[0156] В способах по настоящему изобретению можно использовать любой способ, известный в данной области, для определения экспрессии конкретного гена (например, TDO2) или панели генов (например, гены в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$). В некоторых аспектах экспрессию одного или нескольких воспалительных генов в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, определяют путем выявления присутствия мРНК, транскрибированной с воспалительного гена, связанного с $IFN\gamma$, или гена TDO2, присутствия белка, кодируемого воспалительным геном, связанным с $IFN\gamma$, или геном TDO2, или обоими из них.

[0157] В некоторых аспектах экспрессию одного или нескольких генов в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, и/или гена TDO2 определяют путем определения уровня воспалительного гена мРНК, например, путем определения уровня одной или нескольких из мРНК $IFN\gamma$, мРНК CXCL10, мРНК CXCL9, мРНК HLA-DRA, мРНК IDO1, мРНК STAT1, мРНК CCR5, мРНК CXCL11, мРНК GZMA, мРНК PRF1 или мРНК TDO2 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0158] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения уровня мРНК $IFN\gamma$, мРНК CXCL10, мРНК CXCL9, мРНК HLA-DRA, мРНК IDO1 и мРНК STAT1 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0159] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения уровня мРНК $IFN\gamma$, мРНК CXCL10, мРНК CXCL9, мРНК HLA-DRA, мРНК IDO1, мРНК STAT1, мРНК CCR5, мРНК CXCL11, мРНК GZMA и мРНК PRF1 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0160] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения уровня мРНК CXCR6, мРНК TIGIT, мРНК CD274 (PD-L1), мРНК PDCD1LG2 (PD-L2), мРНК LAG3, мРНК NKG7, мРНК PSMB10, мРНК CMKLR1, мРНК CD8A, мРНК IDO1, мРНК CCL5, мРНК CXCL9, мРНК HLA.DQA1, мРНК CD276, мРНК HLA.DRB1, мРНК STAT1 и мРНК HLA.E по меньшей мере в одном

образце, полученном от индивидуума.

[0161] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения уровня мРНК IFN γ , мРНК IR2RG, мРНК CXCR6, мРНК CD3D, мРНК CD2, мРНК ITGAL, мРНК TAGAP, мРНК СИТА, мРНК HLA-DRA, мРНК PTPRC, мРНК CXCL9, мРНК CCL5, мРНК NKG7, мРНК GZMA, мРНК PRF1, мРНК CCR5, мРНК CD3E, мРНК GZMK, мРНК HLA-E, мРНК GZMB, мРНК PDCD1, мРНК SLAMF6, мРНК CXCL13, мРНК CXCL10, мРНК IDO1, мРНК LAG3, мРНК STAT1 и мРНК CXCL11 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0162] В некоторых аспектах показатель экспрессии TDO2 определяют путем определения уровня мРНК TDO2 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума. В некоторых аспектах все определения уровней мРНК проводят с использованием одного образца. В других аспектах все определения уровней мРНК проводят с использованием более чем одного образца.

[0163] Для определения уровня мРНК из генов в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или TDO2 можно использовать любой способ, известный в данной области. В некоторых аспектах присутствие мРНК, кодирующей гены в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или гена TDO2 определяют с использованием ПЦР с обратной транскриптазой. В некоторых аспектах мРНК панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или TDO2 определяют с использованием ПЦР с обратной транскриптазой. В некоторых аспектах мРНК генов в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или TDO2 определяют с использованием гибридизации РНК in situ.

[0164] В некоторых аспектах экспрессию одного или нескольких генов в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или TDO2 определяют путем определения уровня экспрессируемого белка, например, путем определения уровня белка одного или нескольких из IFN γ , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13 и TDO2, по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0165] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения уровня белка IFN γ , белка CXCL10, белка CXCL9, белка HLA-DRA, белка IDO1 и белка STAT1 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0166] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения уровня белка IFN γ , белка CXCL10, белка CXCL9, белка HLA-DRA, белка IDO1, белка STAT1, белка CCR5, белка CXCL11, белка GZMA и белка PRF1 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0167] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения уровня белка CXCR6, белка TIGIT, белка CD274 (PD-L1), белка PDCD1LG2 (PD-L2), белка LAG3, белка NKG7, белка PSMB10, белка CMKLR1,

белка CD8A, белка IDO1, белка CCL5, белка CXCL9, белка HLA.DQA1, белка CD276, белка HLA.DRB1, белка STAT1 и белка HLA.E по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0168] В некоторых аспектах показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения уровня белка IFN γ , белка IR2RG, белка CXCR6, белка CD3D, белка CD2, белка ITGAL, белка TAGAP, белка СИТА, белка HLA-DRA, белка PTPRC, белка CXCL9, белка CCL5, белка NKG7, белка GZMA, белка PRF1, белка CCR5, белка CD3E, белка GZMK, белка HLA-E, белка GZMB, белка PDCD1, белка SLAMF6, белка CXCL13, белка CXCL10, белка IDO1, белка LAG3, белка STAT1 и белка CXCL11 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0169] В некоторых аспектах показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем определения уровня белка TDO2 по меньшей мере в одном образце, полученном от индивидуума.

[0170] Для определения уровня экспрессируемого белка, соответствующего одному или нескольким генов в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или гена TDO2, можно использовать любой способ, известный в данной области. В некоторых аспектах присутствие белка, кодируемого генами в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или геном TDO2, определяют с использованием анализа ИНС. В некоторых аспектах уровень экспрессируемого белка определяют с использованием иммуногистохимического (ИНС) анализа. В некоторых аспектах ИНС представляет собой автоматизированную ИНС. В некоторых аспектах анализ представляет собой белковый анализ ИНС, включающий топологию, который коррелирует с панелью воспалительных генов, связанных с IFN γ .

[0171] В некоторых аспектах экспрессию одного или нескольких генов в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или гена TDO2 нормализуют относительно экспрессии одного или нескольких генов домашнего хозяйства. В некоторых аспектах один или несколько генов домашнего хозяйства состоят из генов, которые имеют относительно постоянную экспрессию среди различных типов злокачественных клеток (например, типов опухоли) у различных индивидуумов.

[0172] В некоторых аспектах исходные величины экспрессии генов нормализуют в соответствии со стандартными протоколами определения профиля экспрессии генов (GEP). В этих аспектах показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и/или показатель экспрессии гена TDO2 можно вычислять в качестве срединного или среднего значения \log_2 -преобразованных нормализованных и масштабированных величин экспрессии среди всех генов-мишеней в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , и/или гена TDO2, и представлять на линейной шкале. В некоторых аспектах показатели имеют положительные или отрицательные величины в зависимости от того, повышается или снижается экспрессия гена в конкретной ситуации.

[0173] В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который превышает

эталонный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ .

[0174] В некоторых аспектах эталонный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ представляет собой средний показатель воспалительной сигнатуры. В некоторых аспектах средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии генов, присутствующих в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образцах злокачественной опухоли (например, новообразования), полученных от выборки индивидуумов, и вычисления среднего значения для выборки индивидуумов. В некоторых аспектах средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем усреднения экспрессии генов в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов.

[0175] В некоторых аспектах эталонный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ представляет собой срединный показатель воспалительной сигнатуры. В некоторых аспектах срединный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии генов, присутствующих в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образцах злокачественной опухоли (например, новообразования), полученных от выборки индивидуумов, и вычисления срединного значения для распределения в выборке индивидуумов. В некоторых аспектах срединный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии генов, присутствующих в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образцах злокачественной опухоли (например, новообразования), полученных от выборки индивидуумов, и вычисления срединного значения для распределения в выборке индивидуумов. В некоторых аспектах срединный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют из распределения экспрессии генов в панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов.

[0176] В некоторых аспектах эталонный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ представляет собой заданную пороговую или предельную величину.

[0177] В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ в эталонном образце (например, образец или набор образцов, полученных от индивидуума или группы индивидуумов). В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который превышает срединный показатель воспалительной сигнатуры IFN γ в эталонном образце (например, образец или набор образцов, полученных от индивидуума или группы индивидуумов). В некоторых аспектах высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который превышает заданную пороговую или предельную величину.

[0178] В некоторых аспектах эталонный образец включает неопухолевую ткань

описании.

[0189] В некоторых аспектах пороговый показатель воспалительной сигнатуры IFN γ составляет -0,2, -0,15, -0,1, -0,05, 0, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 или 1, где пороговый показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют в соответствии со способом, описанным в настоящем описании.

[0190] В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который является меньшим (более низким), чем эталонный показатель экспрессии гена TDO2.

[0191] В некоторых аспектах эталонный показатель экспрессии гена TDO2 представляет собой средний показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах средний показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем определения экспрессии генов TDO2 в образцах злокачественной опухоли (например, новообразования), полученных от выборки индивидуумов, и вычисления среднего значения для выборки индивидуумов. В некоторых аспектах средний показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем усреднения экспрессии гена TDO2 в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов.

[0192] В некоторых аспектах эталонный показатель экспрессии гена TDO2 представляет собой срединный показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах срединный показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем определения экспрессии гена TDO2 в образцах злокачественной опухоли (например, новообразования), полученных от выборки индивидуумов, и вычисления срединного значения для распределения в выборке индивидуумов. В некоторых аспектах срединный показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем определения экспрессии гена TDO2, присутствующего в образцах злокачественной опухоли (например, новообразования), полученных от выборки индивидуумов, и вычисления срединного значения для распределения в выборке индивидуумов. В некоторых аспектах срединный показатель экспрессии гена TDO2 определяют на основе распределения экспрессии гена TDO2 в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов.

[0193] В некоторых аспектах эталонный показатель экспрессии гена TDO2 представляет собой заданную пороговую или предельную величину.

[0194] В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который является более низким, чем средний показатель экспрессии гена TDO2 в эталонном образце (например, образец или набор образцов, полученных от индивидуума или группы индивидуумов). В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который является более низким, чем срединный показатель экспрессии гена TDO2 в эталонном образце (например, образец или набор образцов, полученных от индивидуума или группы индивидуума). В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2,

который является более низким, чем заданная пороговая или предельная величина.

[0195] В некоторых аспектах эталонный образец TDO2 включает неопухолевую ткань индивидуума, соответствующую неопухолевую ткань индивидуума или соответствующую ткань индивидуумов без опухоли. В некоторых аспектах эталонный образец TDO2 включает неопухолевую ткань от выборки индивидуумов, соответствующую неопухолевую ткань от выборки индивидуумов или соответствующую ткань от выборки индивидуумов без опухоли.

[0196] В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275% или по меньшей мере приблизительно на 300% ниже среднего показателя экспрессии гена TDO2.

[0197] В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275% или по меньшей мере приблизительно на 300% ниже среднего показателя экспрессии гена TDO2.

[0198] В некоторых аспектах низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере

приблизительно 2,2, приблизительно 2,1, приблизительно 2, приблизительно 1,9, приблизительно 1,8, приблизительно 1,7, приблизительно 1,6, приблизительно 1,5, приблизительно 1,4, приблизительно 1,3, приблизительно 1,2, приблизительно 1,1, приблизительно 1, приблизительно 0,9, приблизительно 0,8, приблизительно 0,7, приблизительно 0,6, приблизительно 0,5, приблизительно 0,4, приблизительно 0,3, приблизительно 0,2, приблизительно 0,1, или приблизительно 0, где срединный показатель экспрессии гена TDO2 определяют в соответствии со способом, описанным в настоящем описании.

[0204] В некоторых аспектах срединный показатель экспрессии гена TDO2 составляет 5, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 или 0, где срединный показатель экспрессии гена TDO2 определяют в соответствии со способом, описанным в настоящем описании.

[0205] В некоторых аспектах пороговый показатель экспрессии гена TDO2 составляет приблизительно 5, приблизительно 4,9, приблизительно 4,8, приблизительно 4,7, приблизительно 4,6, приблизительно 4,5, приблизительно 4,4, приблизительно 4,3, приблизительно 4,2, приблизительно 4,1, приблизительно 4, приблизительно 3,9, приблизительно 3,8, приблизительно 3,7, приблизительно 3,6, приблизительно 3,5, приблизительно 3,4, приблизительно 3,3, приблизительно 3,2, приблизительно 3,1, приблизительно 3, приблизительно 2,9, приблизительно 2,8, приблизительно 2,7, приблизительно 2,6, приблизительно 2,5, приблизительно 2,4, приблизительно 2,3, приблизительно 2,2, приблизительно 2,1, приблизительно 2, приблизительно 1,9, приблизительно 1,8, приблизительно 1,7, приблизительно 1,6, приблизительно 1,5, приблизительно 1,4, приблизительно 1,3, приблизительно 1,2, приблизительно 1,1, приблизительно 1, приблизительно 0,9, приблизительно 0,8, приблизительно 0,7, приблизительно 0,6, приблизительно 0,5, приблизительно 0,4, приблизительно 0,3, приблизительно 0,2, приблизительно 0,1, или приблизительно 0, где пороговый показатель экспрессии гена TDO2 определяют в соответствии со способом, описанным в настоящем описании.

[0206] В некоторых аспектах пороговый показатель экспрессии гена TDO2 составляет 5, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 или 0, где пороговый показатель экспрессии гена TDO2 определяют в соответствии со способом, описанным в настоящем описании.

IV. Антитела против PD-1, пригодные в рамках изобретения

[0207] В некоторых аспектах настоящего изобретения антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть. В описанных в настоящем описании композициях и способах могут использоваться антитела против PD-1, которые известны в данной области. Различные моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью,

описаны в патенте США № 8008449. Было продемонстрировано, что антитела человека против PD-1, описанные в патенте США № 8008449, демонстрируют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее при определении посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) по существу не связываются с CD28, CTLA-4 или ICOS человека; (c) повышают пролиферацию Т-клеток в анализе с использованием реакции смешанных лимфоцитов (MLR); (d) повышают продуцирование интерферона- γ в анализе MLR; (e) повышают секрецию IL-2 в анализе MLR; (f) связываются с PD-1 человека и PD-1 яванского макака; (g) ингибируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулируют антигенспецифический ответ памяти; (i) стимулируют антительные ответы; и (j) ингибируют рост опухолевых клеток *in vivo*. Антитела против PD-1, пригодные в рамках настоящего изобретения, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и имеют по меньшей мере одну, в некоторых аспектах по меньшей мере пять, из приведенных выше характеристик.

[0208] Другие моноклональные антитела против PD-1 описаны, например, в патентах США № 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, публикации США № 2016/0272708 и публикациях РСТ № WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

[0209] В некоторых аспектах антитело против PD-1 выбрано из группы, состоящей из ниволумаба (также известный как OPDIVO[®], 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаба (Merck; также известный как KEYTRUDA[®], ламбролизумаб и МК-3475; см. WO2008/156712), PDR001 (Novartis; см. WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известный как AMP-514; см. WO 2012/145493), цемиплимаба (Regeneron; также известный как REGN-2810; см. WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; также известный как торипалимаб; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; также известный как Тислелизумаб; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), INCSHR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine; также известный как SHR-1210; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical; также известный как ANB011; см. WO2014/179664), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; также известный как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 (Macrogenics, см. WO 2017/19846), BCD-100 (Biocad; Kaplan et al., mAbs 10(2):183-203 (2018) и IBI308 (Innovent; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540).

[0210] В одном аспекте антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое IgG4-антитело (S228P), являющееся ингибитором иммунной точки контроля PD-1, которое селективно препятствует взаимодействию с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление противоопухолевой функции Т-клеток (патент США № 8008449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

[0211] В другом аспекте антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-антитело (S228P), направленное против рецептора клеточной поверхности человека PD-1 (белок запрограммированной смерти 1 или белок запрограммированной клеточной смерти 1). Пембролизумаб описан, например, в патентах США № 8354509 и 8900587.

[0212] Антитела против PD-1, пригодные в описанных композициях и способах, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и перекрестно конкурируют за связывание PD-1 человека с любым из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумабом (см., например, патент США № 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). В некоторых аспектах антитело против PD-1 связывает тот же эпитоп, что и любое из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумаб. Способность антител перекрестно конкурировать за связывание с антигеном указывает на то, что эти моноклональные антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и пространственно препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этой конкретной эпитопной областью. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, в высокой степени сходные с функциональными свойствами эталонного антитела, например, ниволумаба, посредством их связывания с одной и той же эпитопной областью PD-1. Перекрестно конкурирующие антитела могут быть без труда идентифицированы на основе их способности перекрестно конкурировать с ниволумабом в стандартных способах анализа связывания PD-1, таких как анализ Viacore, способы анализа ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0213] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание PD-1 человека или связываются с той же эпитопной областью, что и антитело против PD-1 человека ниволумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения человеку эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области.

[0214] Антитела против PD-1, пригодные в композициях и способах по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части вышеуказанных антител. Было исчерпывающе продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может

выполняться фрагментами полноразмерного антитела.

[0215] Антитела против PD-1, пригодные для применения в описанных композициях и способах, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2, и ингибируют иммуносупрессивный эффект каскада передачи сигнала PD-1. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, "антитело" против PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связываются с рецептором PD-1 и демонстрируют функциональные свойства, сходные со свойствами целых антител, в отношении ингибирования связывания лиганда и активации иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

[0216] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят в дозе в диапазоне от 0,1 мг/кг до 20,0 мг/кг массы тела один раз каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, например, от 0,1 мг/кг до 10,0 мг/кг массы тела один раз каждые 2, 3 или 4 недели. В других аспектах антитело против PD-1 вводят в дозе приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг или 10 мг/кг массы тела один раз каждые 2 недели. В других аспектах антитело против PD-1 вводят в дозе приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг или 10 мг/кг массы тела один раз каждые 3 недели. В одном аспекте антитело против PD-1 вводят в дозе приблизительно 5 мг/кг массы тела приблизительно один раз каждые 3 недели. В другом аспекте антитело против PD-1, например, ниволумаб, вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг массы тела приблизительно один раз каждые 2 недели. В других аспектах антитело против PD-1, например, пембролизумаб, вводят в дозе приблизительно 2 мг/кг массы тела приблизительно один раз каждые 3 недели.

[0217] Антитело против PD-1, пригодное в рамках настоящего изобретения, может вводиться в качестве базовой дозы. В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят в базовой дозе от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 480 мг, или от приблизительно 240 мг до приблизительно 480 мг. В одном аспекте антитело против PD-1 вводят в базовой дозе меньшей мере приблизительно 200 мг, по меньшей мере приблизительно 220 мг, по меньшей мере приблизительно 240 мг, по меньшей мере приблизительно 260 мг, по

меньшей мере приблизительно 280 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере приблизительно 320 мг, по меньшей мере приблизительно 340 мг, по меньшей мере приблизительно 360 мг, по меньшей мере приблизительно 380 мг, по меньшей мере приблизительно 400 мг, по меньшей мере приблизительно 420 мг, по меньшей мере приблизительно 440 мг, по меньшей мере приблизительно 460 мг, по меньшей мере приблизительно 480 мг, по меньшей мере приблизительно 500 мг, по меньшей мере приблизительно 520 мг, по меньшей мере приблизительно 540 мг, по меньшей мере приблизительно 550 мг, по меньшей мере приблизительно 560 мг, по меньшей мере приблизительно 580 мг, по меньшей мере приблизительно 600 мг, по меньшей мере приблизительно 620 мг, по меньшей мере приблизительно 640 мг, по меньшей мере приблизительно 660 мг, по меньшей мере приблизительно 680 мг, по меньшей мере приблизительно 700 мг или по меньшей мере приблизительно 720 мг с интервалом между введениями приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель. В другом аспекте антитело против PD-1 вводят в базовой дозе от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, с интервалом между введениями приблизительно 1, 2, 3 или 4 недели.

[0218] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг приблизительно один раз каждые 3 недели. В других аспектах антитело против PD-1 вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг приблизительно один раз каждые 2 недели. В других аспектах антитело против PD-1 вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг приблизительно один раз каждые 2 недели. В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг приблизительно один раз каждые 4 недели.

[0219] В некоторых аспектах ниволумаб вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в базовой дозе приблизительно 360 мг один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг один раз приблизительно каждые 4 недели.

[0220] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 400 мг один раз приблизительно каждые 4 недели.

V. Антитела против PD-L1, пригодные в рамках настоящего изобретения

[0221] В некоторых аспектах настоящего изобретения антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть. В композициях и способах по настоящему изобретению могут использоваться антитела

против PD-L1, которые известны в данной области. Примеры антител против PD-L1, пригодных в композициях и способах по настоящему изобретению, включают антитела, описанные в патенте США № 9580507. Было продемонстрировано, что моноклональные антитела против PD-L1 человека, описанные в патенте США № 9580507, имеют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-L1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее при определении посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) усиливают Т-клеточную пролиферацию в анализе с реакцией смешанных лимфоцитов (MLR); (c) повышают выработку интерферона- γ в анализе MLR; (d) повышают секрецию IL-2 в анализе MLR; (e) стимулируют антительные ответы; и (f) обращают вспять эффект регуляторных Т-клеток на эффекторные Т-клетки и/или дендритные клетки. Антитела против PD-L1, пригодные в рамках настоящего изобретения, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и имеют по меньшей мере одну, в некоторых аспектах по меньшей мере пять, из указанных выше характеристик.

[0222] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 выбрано из группы, состоящей из BMS-936559 (также известного как 12A4, MDX-1105; см., например, патент США № 7943743 и WO 2013/173223), атезолизумаб (Roche; также известный как TECENTRIQ[®]; MPDL3280A, RG7446; см. US 8217149; также см. Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), дурвалумаб (AstraZeneca; также известный как IMFINZI[™], MEDI-4736; см. WO 2011/066389), авелумаб (Pfizer; также известный как BAVENCIO[®], MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), BGB-A333 (BeiGene; см. Desai et al., JCO 36 (15suppl): TPS3113 (2018)) и CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR: Abstract 4606 (Apr 2016)).

[0223] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб (TECENTRIQ[®]). Атезолизумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное IgG1-антитело против PD-L1. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой дурвалумаб (IMFINZI[™]). Дурвалумаб представляет собой моноклональное антитело на основе IgG1 каппа человека против PD-L1. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб (BAVENCIO[®]). Авелумаб представляет собой моноклональное антитело на основе IgG1 лямбда человека против PD-L1.

[0224] Антитела против PD-L1, пригодные в описанных композициях и способах, также включают антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и перекрестно конкурируют за связывание PD-L1 человека с любым антителом против PD-L1, описанным в настоящем описании, например, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 связывает тот же эпитоп, что и любое из антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. Способность антител перекрестно

конкурировать за связывание с антигеном указывает на то, что эти антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и пространственно препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этой конкретной эпитопной областью. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, в высокой степени сходные с функциональными свойствами эталонного антитела, например, атезолизумаба и/или авелумаба, вследствие их связывания с одной и той же эпитопной областью PD-L1. Перекрестно конкурирующие антитела могут быть без труда идентифицированы на основе их способности перекрестно конкурировать с атезолизумабом и/или авелумабом в стандартных способах анализа связывания PD-L1, таких как анализ Biacore, способы анализа ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0225] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание PD-L1 человека с, или связываются с той же эпитопной областью антитела против PD-L1 человека, что и атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения человеку эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные, сконструированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области.

[0226] Антитела против PD-L1, пригодные в композициях и способах в рамках описанного изобретения, также включают антигенсвязывающие части описанных выше антител. Было исчерпывающе продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела.

[0227] Антитела против PD-L1, пригодные для применения в описанных композициях и способах, представляют собой антитела, которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1 и ингибируют иммуносупрессивный эффект каскада передачи сигнала PD-1. В любых из описанных в настоящем описании композиций или способов "антитело" против PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связываются с PD-L1 и имеют функциональные свойства, сходные с функциональными свойствами целых антител, в отношении ингибирования связывания рецептора и активации иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

[0228] Антитело против PD-L1, пригодное в рамках настоящего изобретения, может представлять собой любое антитело против PD-L1, которое специфически связывается с PD-L1, например, антитела, которые перекрестно конкурируют с дурвалумабом, авелумабом или атезолизумабом за связывание с PD-1 человека, например, антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. В конкретном аспекте антитело против PD-L1 представляет собой

дурвалумаб. В других аспектах антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

[0229] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 вводят в дозе в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 20,0 мг/кг массы тела, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 11 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 13 мг/кг, приблизительно 14 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 18 мг/кг, приблизительно 19 мг/кг, или приблизительно 20 мг/кг, приблизительно один раз каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель.

[0230] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 вводят в дозе приблизительно 15 мг/кг массы тела приблизительно один раз каждые 3 недели. В других аспектах антитело против PD-L1 вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг массы тела приблизительно один раз каждые 2 недели.

[0231] В других аспектах антитело против PD-L1, пригодное в рамках настоящего изобретения, указано в базовой дозе. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 вводят в базовой дозе от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 700 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 800 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 700 мг до приблизительно 900 мг или от приблизительно 1100 мг до приблизительно 1300 мг. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 вводят в базовой дозе по меньшей мере приблизительно 240 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере приблизительно 320 мг, по меньшей мере приблизительно 400 мг, по меньшей мере приблизительно 480 мг, по меньшей мере приблизительно 500 мг, по меньшей мере приблизительно 560 мг, по меньшей мере приблизительно 600 мг, по меньшей мере приблизительно 640 мг, по меньшей мере приблизительно 700 мг, по меньшей мере 720 мг, по меньшей мере приблизительно 800 мг, по меньшей мере приблизительно 840 мг, по меньшей мере приблизительно 880 мг, по меньшей мере приблизительно 900 мг, по меньшей мере 960 мг, по меньшей мере приблизительно 1000 мг, по меньшей мере приблизительно 1040 мг, по меньшей мере приблизительно 1100 мг, по меньшей мере приблизительно 1120 мг, по меньшей мере приблизительно 1200 мг, по меньшей мере приблизительно 1280 мг, по меньшей мере приблизительно 1300 мг, по меньшей мере приблизительно 1360 мг или по меньшей мере приблизительно 1400 мг, с интервалом

между введениями приблизительно 1, 2, 3 или 4 недели. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 вводят в базовой дозе приблизительно 1200 мг приблизительно один раз каждые 3 недели. В других аспектах антитело против PD-L1 вводят в базовой дозе приблизительно 800 мг приблизительно один раз каждые 2 недели. В других аспектах антитело против PD-L1 вводят в базовой дозе приблизительно 840 мг приблизительно один раз каждые 2 недели.

[0232] В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 1200 мг один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 800 мг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 840 мг один раз приблизительно каждые 2 недели.

[0233] В некоторых аспектах авелумаб вводят в базовой дозе приблизительно 800 мг один раз приблизительно каждые 2 недели.

[0234] В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в базовой дозе приблизительно 800 мг/кг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в базовой дозе приблизительно 1200 мг/кг один раз приблизительно каждые 3 недели.

VI. Злокачественные опухоли

[0235] В некоторых аспектах злокачественная опухоль представляет собой новообразование, т.е. солидную злокачественную опухоль. В других аспектах злокачественная опухоль представляет собой новообразование эпителиального происхождения, т.е. карциному. В некоторых аспектах новообразование происходит из злокачественной опухоли, выбранной из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака почки, рака головы и шеи, печеночно-клеточной карциномы, глиобластомы, меланомы или рака эндометрия. В некоторых аспектах опухоль не является меланомой.

[0236] В некоторых аспектах новообразование происходит из злокачественной, имеющей высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах новообразование происходит из мочевого пузыря, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах новообразование происходит из рака шейки матки, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах новообразование происходит из рака легкого, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах новообразование происходит из рака поджелудочной железы, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах новообразование происходит из рака почки, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах новообразование происходит из рака головы и шеи, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах новообразование

новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и низкий показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах новообразование происходит из печеночно-клеточной карциномы, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и низкий показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах новообразование происходит из глиобластомы, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и низкий показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах новообразование происходит из меланомы, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и низкий показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах новообразование происходит из рака эндометрия, где новообразование имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и низкий показатель экспрессии гена TDO2.

[0239] В некоторых аспектах рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В некоторых аспектах рак почки представляет собой почечноклеточный рак (RCC). В некоторых аспектах рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN). В некоторых аспектах глиобластома представляет собой множественную глиобластому (GBM).

[0240] В некоторых аспектах злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В некоторых аспектах лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль (например, лимфома) имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$. В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль (например, лимфома) имеет низкий показатель экспрессии гена TDO2. В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль (например, лимфома) имеет высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и низкий показатель экспрессии гена TDO2.

[0241] В некоторых аспектах индивидууму проводили один, два, три, четыре, пять или более предшествующих способов лечения злокачественной опухоли. В других аспектах индивидууму ранее не проводили лечение. В некоторых аспектах у индивидуума произошло прогрессирование при других способах лечения злокачественной опухоли. В некоторых аспектах предшествующее лечение злокачественной опухоли включает иммунотерапию. В других аспектах предшествующее лечение злокачественной опухоли включает химиотерапию. В некоторых аспектах произошел рецидив опухоли. В некоторых аспектах опухоль является метастазирующей. В других аспектах опухоль не является метастазирующей. В некоторых аспектах опухоль является локально развернутой.

[0242] В некоторых аспектах индивидууму проводили предшествующую терапию для лечения новообразования и новообразование рецидивировало или оказалось рефрактерным. В некоторых аспектах по меньшей мере одна предшествующая терапия включает стандартную терапию. В некоторых аспектах по меньшей мере одна

предшествующая терапия включает хирургическую операцию, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию или любую их комбинацию. В некоторых аспектах по меньшей мере одна предшествующая терапия включает химиотерапию. В некоторых аспектах индивидууму проводили предшествующую терапию на основе иммуноонкологии (I-O) для лечения новообразования, и новообразование рецидивировало или является рефрактерным. В некоторых аспектах индивидууму проводили более одной предшествующей терапии для лечения новообразования, и у индивидуума произошел рецидива или он оказался рефрактерным. В других аспектах индивидууму проводили терапию либо антителом против PD-1, либо антителом против PD-L1.

[0243] В некоторых аспектах предшествующая линия терапии включает химиотерапию. В некоторых аспектах предшествующая линия терапии включает введение средства против злокачественной опухоли, выбранного из группы, состоящей из средства на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин), средства на основе таксанов (например, паклитаксел, связанный с альбумином паклитаксел, доцетаксел), винорелбина, винбластина, этопозиды, пеметрекседа, гемцитабина, бевацизумаба (AVASTIN[®]), эрлотиниба (TARCEVA[®]), кризотиниба (XALKORI[®]), цетуксимаба (ERBITUX[®]) и любой их комбинации.

[0244] В некоторых аспектах у индивидуума произошло прогрессирование заболевания после по меньшей мере одной предшествующей терапии. В некоторых аспектах индивидууму проводили по меньшей мере две предшествующих терапии, по меньшей мере три предшествующих терапии, по меньшей мере четыре предшествующих терапии или по меньшей мере пять предшествующих терапий. В некоторых аспектах индивидууму проводили по меньшей мере две предшествующих терапии. В одном аспекте у индивидуума произошло прогрессирование заболевания после по меньшей мере двух предшествующих способов терапии. В некоторых аспектах по меньшей мере два предшествующих способа терапии включают первую предшествующую терапию и вторую предшествующую терапию, где у индивидуума произошло прогрессирование заболевания после первой предшествующей терапии и/или второй предшествующей терапии, и где первая предшествующая терапия включает хирургическую операцию, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию или любую их комбинацию; и где вторая предшествующая терапия включает хирургическую операцию, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию или любую их комбинацию. В некоторых аспектах первая предшествующая терапия включает двойную химиотерапию на основе платины, и вторая предшествующая терапия включает терапию одним средством. В некоторых аспектах химиотерапия одним средством включает доцетаксел.

VII. Фармацевтические композиции и дозировки

[0245] Терапевтические средства по настоящему изобретению, например, антагонисты PD-1 (например, ниволумаб) и ингибиторы IDO1 (например, линродостата мезилат), могут быть составлены в композицию, например, фармацевтическую композицию, содержащую антагонист PD-1 (например, ниволумаб) и/или ингибитор IDO1

(например, линродостата мезилат) и фармацевтически приемлемый носитель. Как используют в рамках изобретения, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, обеспечивающие изотоничность и замедляющие всасывание средства и т.п., которые являются физиологически совместимыми. В некоторых аспектах носитель для композиции, содержащей антитело, например, антитело против PD-1, такое как ниволумаб, является пригодным для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, внутривозвонного или эпидермального введения (например, посредством инъекции или инфузии), в то время как носитель для композиции, содержащей ингибитор IDO1, например, линродостата мезилат, является пригодным для непарентерального, например, перорального введения.

[0246] В некоторых аспектах подкожная инъекция основана на технологии доставки лекарственных средств ENHANZE[®] от Halozyme Therapeutics (см. патент США № 7767429, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме). В ENHANZE[®] используется совместное составление антитела с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека (rHuPH20), что устраняет традиционные ограничения на объем биологических средств и лекарственных средств, которые могут быть доставлены подкожно, вследствие внеклеточного матрикса (см. патент США № 7767429).

[0247] Фармацевтическая композиция по изобретению может включать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей, антиоксидантов, водных и неводных носителей и/или адъювантов, таких как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Таким образом, в некоторых аспектах фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека, например, rHuPH20.

[0248] Хотя более высокая дозировка ниволумаба при монотерапии вплоть до 10 мг/кг каждые две недели была достигнута без достижения максимальной переносимой дозы (MTD), значительная токсичность, сообщенная в других испытаниях ингибиторов точки контроля плюс ангиогенная терапия (см., например, Johnson et al., 2013; Rini et al., 2011) обосновывает выбор дозы ниволумаба ниже 10 мг/кг.

[0249] Лечение продолжают до тех пор, пока наблюдают клиническую пользу или до тех пор, пока не произойдет неприемлемая токсичность или прогрессирование заболевания. Тем не менее, в некоторых аспектах вводимые дозировки антагониста PD-1 (например, антитело против PD-1 или антитело против PD-L1) и/или ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат) являются значительно более низкими, чем одобренная дозировка, т.е. представляют собой субтерапевтическую дозировку средства.

[0250] Антагонист PD-1 (например, антитело против PD-1 или антитело против PD-L1) можно вводить в дозировке, для которой было показано, что она обеспечивает наиболее высокую эффективность в качестве монотерапии в клинических испытаниях, например, приблизительно 3 мг/кг ниволумаба, вводимые один раз каждые три недели

(Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2012), или в значительно более низкой дозе, т.е. в субтерапевтической дозе. В некоторых аспектах ингибитор IDO1 (например, линродостат) вводят в субтерапевтической дозе.

[0251] Дозировка и частота варьируются в зависимости от времени полужизни антитела (например, ниволумаб) и ингибитора IDO1 (например, линродостата мезилат) у индивидуума. Как правило, антитела человека демонстрируют наиболее длительное время полужизни, за ними следуют гуманизированные антитела, химерные антитела и не являющиеся человеческими антитела. Дозировка и частота введения могут варьироваться в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. В профилактических применениях обычно вводят относительно низкую дозировку с относительно нечастыми интервалами на протяжении длительного периода времени. Некоторым пациентам продолжают проводить лечение до конца их жизни. В терапевтических применениях иногда требуется относительно высокая дозировка с относительно короткими интервалами до тех пор, пока прогрессирование заболевания не снизится или не прекратится, и предпочтительно до тех пор, пока у пациента не произойдет частичное или полное смягчение симптомов заболевания. После этого можно проводить профилактический режим у пациента.

[0252] Фактические дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать для достижения количеств активных ингредиентов, которые являются эффективными для обеспечения желаемого терапевтического ответа, для конкретного пациента, композиции и способа введения, без чрезмерной токсичности для пациента.

[0253] Выбранные дозировки зависят от различных фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, путь введения, время введения, скорость экскреции конкретного используемого соединения, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез пациента, подвергаемого лечению, и сходных факторов, хорошо известных в области медицины.

[0254] Композицию по настоящему изобретению можно вводить посредством одного или нескольких путей введения с использованием одного или нескольких из различных способов, хорошо известных в данной области. Как будет понятно специалисту в данной области, путь и/или способ введения варьируется в зависимости от желаемых результатов.

VIII. Наборы, продукты и панели генов

[0255] Также в объем настоящего изобретения входят наборы и изделия, содержащие (а) дозировку антагониста PD-1, например, антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1, и (б) дозировку ингибитора IDO1 (например, линродостат) для терапевтических применений, например, для лечения злокачественной

опухоли. Наборы, как правило, включают ярлык, на котором указано предполагаемое применение содержимого набора и инструкции по применению, например, для введения антагониста PD-1, например, антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1, и ингибитора IDO1 (например, линродостат) индивидууму, страдающему от злокачественной опухоли, например, новообразования, если индивидуум идентифицирован как имеющий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2). Термин "ярлык" включает любой письменный или записанный на носителе материал, предоставленный на или с набором или изделием, или который иным образом сопровождает набор или изделие. Также термин "ярлык" охватывает инструкции, которые распространяются в электронной форме и/или доступны в электронном виде, например, через веб-сервер.

[0256] В одном аспекте настоящее изобретение относится к набору или изделию для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, причем набор включает (а) дозировку антагониста PD-1 (например, ниволумаб), (b) дозировку ингибитора IDO1 (например, линродостат), и (c) инструкции по применению антитела против PD-1 или против PD-L1 и ингибитора IDO1 согласно способам, описанным в настоящем описании. В одном аспекте настоящее изобретение относится к набору или изделию для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, причем набор содержит (а) дозировку антагониста PD-1 (например, ниволумаб), и (b) инструкции по применению антитела против PD-1 или против PD-L1 в соответствии со способами, описанными в настоящем описании. В одном аспекте настоящее изобретение относится к набору или изделию для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, причем набор содержит (а) дозировку ингибитора IDO1 (например, линродостат), и (b) инструкции по применению ингибитора IDO1 в соответствии со способами, описанными в настоящем описании.

[0257] Специалисту в данной области будет хорошо понятно, что набор по настоящему изобретению может включать, например,

(а) антагонист PD-1, например, антитело против PD-1 (например, ниволумаб) или антитело против PD-L1, в одном или нескольких флаконах, и в некоторых аспектах с дополнительным флаконом(ами), содержащим один или несколько растворителей;

(b) ингибитор IDO1 (например, линродостат) в одном или нескольких флаконах, и в некоторых аспектах с дополнительным флаконом(ами), содержащим один или несколько растворителей;

(c) анализ для определения показателя воспалительной сигнатуры IFN γ ;

(d) анализ для определения показателя экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2);

(e) инструкции по проведению анализа и количественному определению показателя воспалительной сигнатуры IFN γ и/или показателя экспрессии гена TDO2;

(f) инструкции по введению антагониста PD-1 и/или ингибитора IDO1;

(g) инструкции по определению того, вводить ли антагонист PD-1 и/или ингибитор IDO1 индивидууму в соответствии со способами, описанными в настоящем описании (например, если индивидуум идентифицирован как имеющий (i) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (ii) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2));

(h) любую их комбинацию.

[0258] Специалисту в данной области также хорошо понятно, что набор или изделие может содержать любые из компонентов, описанных выше, или их комбинации, и что они могут быть без труда включены в один из общепринятых форматов наборов, которые хорошо известны в данной области, или в качестве части сопутствующей диагностики.

[0259] Таким образом, настоящее изобретение относится к набору или изделию для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, например, новообразования, причем набор или изделие содержит: (a) дозировку в диапазоне от 0,1 до 10 мг/кг массы тела антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или дозировку в диапазоне от 0,1 до 20 мг/кг массы тела антитела против PD-L1; и (b) инструкции по применению антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1 в соответствии со способами, описанными в настоящем описании.

[0260] Кроме того, настоящее изобретение относится к набору или изделиям для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, например, новообразования, причем набор содержит: (a) дозировку в диапазоне от приблизительно 4 мг до приблизительно 500 мг антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или дозировку в диапазоне от приблизительно 4 мг до приблизительно 2000 мг антитела против PD-L1; и (b) инструкции по применению антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1 в соответствии со способами, описанными в настоящем описании.

[0261] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к набору или изделию для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, например, новообразования, причем набор или изделие содержит: (a) дозировку в диапазоне от 200 мг до 800 мг антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или дозировку в диапазоне от 200 мг до 1800 мг антитела против PD-L1; и (b) инструкции по применению антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1 в соответствии со способами, описанными в настоящем описании.

[0262] В некоторых аспектах для лечения пациентов-людей, страдающих от злокачественной опухоли, например, новообразования, набор или изделие содержит антитело против PD-1 человека, описанное в настоящем описании, например, ниволумаб или пембролизумаб, или его антигенсвязывающую часть. В некоторых аспектах для лечения пациентов-людей, страдающих от злокачественной опухоли, например, новообразования, набор или изделие содержит антитело против PD-L1 человека, описанное в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб, или их антигенсвязывающую часть.

[0263] В некоторых аспектах набор или изделие дополнительно включает ингибитор IDO1 (например, линродостат) и инструкции по введению (а) антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1 и (b) ингибитора IDO1 (например, линродостат) индивидууму, идентифицированному как имеющий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (b) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2), в соответствии со способами, описанными в настоящем описании.

[0264] В некоторых аспектах набор дополнительно включает анализ панели воспалительных генов, описанный в настоящем описании, например, анализ панели генов для количественного определения показателя воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и/или генный анализ для количественного определения показателя экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2). В некоторых аспектах набор или изделие дополнительно включает инструкции по введению (а) антитела против PD-1 (например, ниволумаб) или антитела против PD-L1 и (b) ингибитора IDO1 (например, линродостат) индивидууму, идентифицированному как имеющий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (b) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназа 2 (TDO2), в соответствии со способами, описанными в настоящем описании.

[0265] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к панели генов, включающей по меньшей мере гены $IFN\gamma$ и TDO2, для применения для:

- (i) идентификации индивидуума, пригодного для терапии посредством комбинации, содержащей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1;
- (ii) определения прогноза у индивидуума, которому проводят терапию комбинацией, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1;
- (iii) инициации, приостановки или модификации введения комбинации, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1; или
- (iv) их комбинации.

[0266] В некоторых аспектах панель генов включает

- (i) $IFN\gamma$, CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1 и TDO2;
- (ii) $IFN\gamma$, CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1 и TDO2;
- (iii) CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E и TDO2; или,
- (iv) $IFN\gamma$, IR2RG, CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, GZMK, HLA-E, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1, CXCL11 и TDO2.

[0267] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к набору реагентов (например, антитела) или матрице (например, олигонуклеотидная матрица) для детекции и/или количественного определения генов в панели генов и/или их продуктов экспрессии (например, мРНК или белок), и инструкции по применению реагентов или матрицы для

определения прогностических биомаркеров в соответствии с настоящим изобретением.

[0268] Все из цитированных выше ссылок, а также ссылки, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

[0269] Приведенные ниже примеры предоставлены только для иллюстрации и не в качестве ограничивающих.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Образцы биомаркеров и оценка

[0270] Было разработано клиническое испытание для исследования эффекта комбинированной терапии ниволумабом и ингибитором IDO1 линродостатом у пациентов с развернутыми опухолями (идентификатор клинического испытания NCT02658890).

[0271] Часть 1 клинического испытания вовлекала испытание с повышением дозы для отдельных предварительно подвергнутых лечению развернутых опухолей. Было допустимым предшествующее лечение ингибиторами иммунной точки контроля и терапией, направленной на костимуляцию Т-клеток. Пациентов лечили 240 мг ниволумаба (внутривенно, один раз каждые две недели), и линродостат вводили перорально каждые сутки в варьирующихся дозировках (25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг). Часть 2 клинического испытания вовлекала испытание с расширением выборки для выбранной дозы. Этих пациентов лечили либо посредством монотерапии ниволумабом (240 мг, внутривенно, один раз каждые две недели), либо посредством комбинированной терапии ниволумабом и линродостатом (480 мг ниволумаба, внутривенно, один раз каждые четыре недели и 100 мг или 200 мг линродостата перорально каждые сутки).

[0272] Образцы сыворотки и опухолей получали от пациентов, участвующих в фазе расширения выборки для выбранной дозы в испытании (часть 2). Образцы опухоли и сыворотки получали от пациентов с солидными опухолями (мочевого пузыря, шейки матки, меланомы, рак легкого, поджелудочной железы, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи) или лимфомой на исходном уровне (курс 1, сутки 1; C1D1) и в ходе лечения (курс 1, сутки 15; C1D15). Затем эти образцы использовали для количественного определения уровней KYN и триптофана посредством жидкостной хроматографии-масс-спектрологии. Также получали образцы солидных опухолей на исходном уровне и фиксировали формалином и заливали парафином. Эти образцы использовали для количественного определения генов сигнатуры IFN- γ , IDO1 и уровней экспрессии TDO2 путем секвенирования РНК. На **фиг.1А** и **фиг.1В** представлен полученный процент каждого типа опухоли в общей выборке пациентов.

Пример 2

Ассоциация сигнатуры IFN γ с клиническим ответом

[0273] Ранее были установлены сигнатуры генов IFN γ , прогнозирующие ответ на блокаду точки контроля PD-1 при меланоме (Ayers et al. J Clin Invest. 2017;127(8):2930-2940). В этом примере исследовали ассоциацию между экспрессией генов сигнатуры IFN γ

и клиническим ответом на комбинированную терапию ниволумабом и линродостатом. Экспрессию генов сигнатуры IFN γ количественно определяли посредством секвенирования РНК из фиксированных формалином залитых парафином образцов опухоли. Клинический ответ определяли путем разделения опухолей на пять групп: не поддающиеся оценке (NE), прогрессирующее заболевание (PD), стабильное заболевание (SD), частичный ответ (PR) и полный ответ (CR). Экспрессия генов сигнатуры IFN- γ была ассоциирована с улучшенным клиническим ответом у пациентов, которых лечили ниволумабом и линродостатом (фиг.2А и фиг.2В).

Пример 3

Ассоциация сигнатуры IFN- γ с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью

[0274] Оценивали ассоциацию экспрессии генов сигнатуры IFN γ и выживаемости пациентов, которых лечили ниволумабом и линродостатом. Пациентов разделяли на три группы на основе экспрессии генов сигнатуры IFN γ : низкая, средняя или высокая экспрессия. Мониторинг выживаемости пациентов проводили с интервалами 200 суток вплоть до 600 суток. Высокая сигнатура IFN γ была ассоциирована с повышенной выживаемостью без прогрессирования (фиг.3А и таблица 2) и общей выживаемостью (фиг.3В и таблица 3) у пациентов, наивных в отношении лечения на основе иммуноонкологии, которых лечили ниволумабом и линродостатом.

ТАБЛИЦА 2. Количество выживших пациентов на основе выживаемости без прогрессирования

	Исходный уровень (Сутки 0 лечения)	Сутки 200 лечения	Сутки 400 лечения	Сутки 600 лечения
Высокий уровень IFNγ	27	15	3	1
Средний уровень IFNγ	26	5	3	1
Низкий уровень IFNγ	26	2	0	0

ТАБЛИЦА 3. Количество выживших пациентов на основе общей выживаемости

	Исходный уровень (Сутки 0 лечения)	Сутки 200 лечения	Сутки 400 лечения	Сутки 600 лечения
Высокий уровень IFNγ	27	20	7	1
Средний уровень IFNγ	26	10	4	1
Низкий	26	11	3	0

уровень IFN γ				
----------------------	--	--	--	--

Пример 4**Влияние опухолевой экспрессии TDO2 на снижение уровня KYN**

[0275] Уровень экспрессии KYN исследовали в опухолях с высоким уровнем TDO2 и низким уровнем TDO2, лечение которых проводили ниволумабом и линродостатом.

[0276] Образцы опухоли и сыворотки получали от пациентов на исходном уровне (курс 1, сутки 1; C1D1) и в ходе лечения (курс 1, сутки 15; C1D15). Низкая опухолевая экспрессия TDO2 была ассоциирована с более высоким снижением KYN и снижением KYN до нормальных уровней в опухоли (фиг.4А) и сыворотке (фиг.4В). Высокая опухолевая экспрессия TDO2 была ассоциирована с меньшей супрессией KYN, в частности, в опухолях.

Пример 5**Ассоциация экспрессии TDO2 с ответом**

[0277] Поскольку линродостат селективно ингибирует ферментативную активность IDO1, но не TDO2, высокая экспрессия TDO2 может обеспечивать резистентность к комбинированной терапии ниволумабом и линродостатом. Таким образом, оценивали ассоциацию между экспрессией TDO2 и клиническим ответом. Высокие или низкие уровни экспрессии TDO2 определили по срединному значению. Исходя из частоты объективного ответа, 26% пациентов с низкой экспрессией TDO2 отвечали на лечение, в то время как только 13% пациентов с высокой экспрессией TDO2 отвечали на лечение (таблица 4). Низкую экспрессию TDO2 наблюдали среди образцов не меланомы отвечающих пациентов при лечении ниволумабом и линродостатом (фиг.5А). Не наблюдали ассоциации между экспрессией TDO2 и ответом в случае монотерапии ниволумабом (фиг.5В).

ТАБЛИЦА 4. Ассоциация экспрессии TDO2 и частоты объективного ответа

Экспрессия TDO2	Частота объективного ответа
	Все образцы пациентов, наивных в отношении лечения на основе иммуноонкологии (n=79)
Низкая	26%
Высокая	13%

Пример 6**Ассоциация сигнатуры IFN γ и экспрессии TDO2 с частотой объективного ответа**

[0278] Оценивали ассоциацию IFN- γ и TDO2 с частотой объективного ответа для всех опухолей. Высокий показатель сигнатуры IFN γ и низкая экспрессия TDO2 были ассоциированы с наиболее высокой частотой ответа на лечение ниволумабом и линродостатом у пациентов, которым ранее не проводилось лечение на основе иммуноонкологии (фиг.6А). Низкий показатель сигнатуры IFN γ и высокая экспрессия TDO2 были ассоциированы с отсутствием ответа на лечение ниволумабом и

линродостатом у пациентов, наивных в отношении иммуноонкологии. Кроме того, в подгруппе не меланомы (n=49), составной биомаркер из сигнатуры IFN γ и экспрессии гена TDO2 был более значимо ассоциирован с ответом (P=0,021), чем только сигнатура IFN γ (P=0,063) (**фиг.6B**).

Пример 7

Сигнатура IFN- γ и экспрессия TDO2 в качестве составного биомаркера являются усовершенствованием относительно IFN γ отдельно в группе не меланомы

[0279] Чувствительность и специфичность экспрессии генов сигнатуры IFN γ и TDO2 в качестве составного биомаркера сравнивали с экспрессией генов сигнатуры IFN γ отдельно. В подгруппе не меланомы (n=49), составной биомаркер, экспрессия IFN γ и TDO2, были численно лучшими (**фиг.7A**) в качестве прогностических факторов ответа, чем только сигнатура IFN γ , у пациентов, наивных в отношении лечения на основе иммуноонкологии (n=79) (**фиг. 7B**). В подгруппе меланомы (n=30) сигнатура IFN γ и экспрессия TDO2 [AUC 79% (95% CI, 62-95)] продемонстрировали отсутствие отличий в прогнозировании ответа по сравнению с сигнатурой IFN γ отдельно [AUC 77% (95% CI, 59-95)]. Таким образом, сигнатура IFN γ и экспрессия гена TDO2 могут функционировать в качестве составного биомаркера для идентификации пациентов с определенными типами опухолей, которые более вероятно будут отвечать на лечение линродостата мезилатом и ниволумабом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли, включающий введение антагониста PD-1 и ингибитора индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) индивидууму, где индивидуум идентифицирован как имеющий комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (б) низкий показатель экспрессии гена триптофан 2,3-диоксигеназы 2 (TDO2), перед введением;

где показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, включающей гены, связанные с интерфероном-гамма ($IFN\gamma$) ("панель воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$ ") в образце, полученном от индивидуума.

2. Способ лечения индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, включающий

(i) идентификацию индивидуума, имеющего комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2; и

(ii) введение индивидууму антагониста PD-1 и ингибитора IDO1;

где показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, в образце, полученном от индивидуума.

3. Способ лечения индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, подходящего для лечения антагонистом PD-1 и ингибитором IDO1, причем способ включает определение показателя воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и экспрессии гена TDO2 в образце, полученном от индивидуума, и

где показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, в образце, полученном от индивидуума.

4. Способ по п.3, где индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2.

5. Способ по п.4, дополнительно включающий введение индивидууму антагониста PD-1 и ингибитора IDO1.

6. Ингибитор IDO1 для лечения злокачественной опухоли в комбинации с антагонистом PD-1 у индивидуума-человека, нуждающегося в этом, где индивидуум идентифицирован как имеющий комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2, перед введением; и

где показатель воспалительной сигнатуры $IFN\gamma$ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, в образце, полученном от индивидуума.

7. Комбинированный биомаркер для индивидуума-человека, страдающего от злокачественной опухоли, подходящей для лечения ингибитором IDO1 в комбинации с антагонистом PD-1, где комбинированный биомаркер включает (i) показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (ii) экспрессию гена TDO2, измеренные в образце, полученном от индивидуума; и

где показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем определения экспрессии панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образце, полученном от индивидуума.

8. Комбинированный биомаркер для применения по п.7, где индивидуум имеет комбинированный биомаркер, включающий (a) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (b) низкий показатель экспрессии гена TDO2.

9. Способ по любому из пп.1-5, IDO1 ингибитор для применения по п.6 или комбинированный биомаркер для применения по п.7 или 8, где панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит по существу из 1 воспалительного гена, 2 воспалительных генов, 3 воспалительных генов, 4 воспалительных генов, 5 воспалительных генов, 6 воспалительных генов, 7 воспалительных генов, 8 воспалительных генов, 9 воспалительных генов, 10 воспалительных генов, 11 воспалительных генов, 12 воспалительных генов, 13 воспалительных генов, 14 воспалительных генов, 15 воспалительных генов, 16 воспалительных генов, 17 воспалительных генов, 18 воспалительных генов, 19 воспалительных генов, 20 воспалительных генов, 21 воспалительного гена, 22 воспалительных генов, 23 воспалительных генов, 24 воспалительных генов, 25 воспалительных генов, 26 воспалительных генов, 27 воспалительных генов или 28 воспалительных генов.

10. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения, по п.9, где воспалительные гены выбраны из группы, состоящей из IFN γ , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13 и любой их комбинации.

11. Способ по любому из пп.1-5, 9 и 10, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-10, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-10, где панель воспалительных генов, связанных с IFN γ , состоит или состоит по существу из

(i) IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1 и STAT1;

(ii) IFN γ , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA и PRF1;

(iii) CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E и TDO2;

(iv) IFN γ , IR2RG, CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, GZMK, HLA-E, GZMB, PDCD1, SLAMF6,

CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1, CXCL11, или

(v) любой их комбинации.

12. Способ по любому из пп.1-5 и 9-11, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-11, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-11, где высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ , где средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем усреднения экспрессии генов панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов, страдающих от злокачественной опухоли.

13. Способ по любому из пп.1-5 и 9-12, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-12, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-12, где средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ определяют путем усреднения экспрессии генов панели воспалительных генов, связанных с IFN γ , в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов.

14. Способ по любому из пп.1-5 и 9-13, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-13, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-13, где высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ эталонного образца.

15. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.14, где эталонный образец включает неопухолевую ткань индивидуума, соответствующую неопухолевую ткань индивидуума или соответствующую ткань индивидуумов без опухоли.

16. Способ по любому из пп.1-5 и 9-15, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-15, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-15, где высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275% или по меньшей мере приблизительно на 300% превышает средний показатель

воспалительной сигнатуры IFN γ .

17. Способ по любому из пп.1-5 и 9-15, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-15, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-15, где высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который по меньшей мере приблизительно на 50% превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ .

18. Способ по любому из пп.1-5 и 9-15, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-15 или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-15, где высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ характеризуется показателем воспалительной сигнатуры IFN γ , который по меньшей мере приблизительно на 75% превышает средний показатель воспалительной сигнатуры IFN γ .

19. Способ по любому из пп.1-5 и 9-18, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-18, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-18, где низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется экспрессией гена TDO2, которая является меньшей, чем средний показатель экспрессии гена TDO2, где средний показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем усреднения экспрессии гена TDO2 в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов, страдающих от злокачественной опухоли.

20. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.19, где средний показатель экспрессии гена TDO2 определяют путем усреднения экспрессии генов TDO2 в образцах злокачественной опухоли, полученных от группы индивидуумов.

21. Способ по любому из пп.1-5 и 9-18, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-18, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-18, где низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется экспрессией гена TDO2, которая является более низкой, чем средний показатель экспрессии гена TDO2 в эталонном образце.

22. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.21, где эталонный образец включает неопухолевую ткань индивидуума, соответствующую неопухолевую ткань индивидуума или соответствующую ткань индивидуумов без опухоли.

23. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.19-22, где низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере

приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275%, или по меньшей мере приблизительно на 300% ниже, чем средний показатель экспрессии гена TDO2.

24. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.19-22, где низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 50% ниже, чем средний показатель экспрессии гена TDO2.

25. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.19-22, где низкий показатель экспрессии гена TDO2 характеризуется показателем экспрессии гена TDO2, который по меньшей мере приблизительно на 75% ниже, чем средний показатель экспрессии гена TDO2.

26. Способ по любому из пп.1-5 и 9-25, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-25, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-25, где злокачественная опухоль представляет собой новообразование.

27. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.26, где опухоль представляет собой карциному.

28. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.26 или 27, где опухоль выбрана из рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака почки, рак головы и шеи, печеночно-клеточной карциномы глиобластомы, меланомы и рака эндометрия.

29. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.28, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

30. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.28, где рак почки представляет собой почечноклеточный рак (RCC).

31. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.28, где рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN).

32. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.28, где опухоль не является меланомой.

33. Способ по любому из пп.1-5 и 9-32, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-32, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-32, где образец представляет собой биоптат опухолевой ткани.

34. Способ по любому из пп.1-5 и 9-33, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-33, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-33, где образец получен из стромы опухоли.

35. Способ по любому из пп.1-5 и 9-34, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-34, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-34, где злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

36. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.35, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому.

37. Способ или ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.36, где лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

38. Способ по любому из пп.1-5 и 9-37, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-37, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-37, где образец представляет собой фиксированную формалином залитую парафином ткань, свежемороженную ткань или образец крови.

39. Способ по любому из пп.1-5 и 9-38, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-38, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-38, где экспрессию генов в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, и/или экспрессию гена TDO2 определяют путем выявления присутствия мРНК гена, присутствия белка, кодируемого геном, или обоих из них.

40. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.39, где присутствие мРНК, кодирующей гены в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, и/или ген TDO2, определяют с использованием ПЦР с обратной транскриптазой.

41. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.39, где присутствие белка, кодируемого генами в панели воспалительных генов, связанных с $IFN\gamma$, и/или геном TDO2, определяют с использованием анализа ИС.

42. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.41, где анализ ИС представляет собой автоматизированный анализ ИС.

43. Способ по любому из пп.1-5 и 9-42, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-42, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-42, где антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

44. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.43, где антитело против PD-1 перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

45. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.43, где антитело против PD-1 связывается с тем же эпитопом, что и ниволумаб.

46. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер

для применения по любому из пп.43-45, где антитело против PD-1 представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое моноклональное антитело или его часть.

47. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-46, где антитело против PD-1 содержит константную область тяжелой цепи, которая представляет собой константную область тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4 человека.

48. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-47, где антитело против PD-1 включает ниволумаб, пембролизумаб или их антигенсвязывающую часть.

49. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-48, где антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или цемиплимаб.

50. Способ по любому из пп.1-5 и 9-42, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-42, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-42, где антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

51. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.50, где антитело против PD-L1 включает авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб или их антигенсвязывающую часть.

52. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.50 или 51, где антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб, атезолизумаб или дурвалумаб.

53. Способ по любому из пп.1-5 и 9-52, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-52, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-52, где антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят в дозе в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг до по меньшей мере приблизительно 10,0 мг/кг массы тела один раз приблизительно каждые 1, 2 или 3 недели.

54. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-53, где антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг массы тела один раз приблизительно каждые 2 недели.

55. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-54, где антитело против PD-1 или против PD-L1, или их антигенсвязывающую часть, вводят в базовой дозе.

56. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-55, где антитело против PD-1 или против PD-L1, или их антигенсвязывающую часть, вводят в базовой дозе по меньшей мере приблизительно 200, по меньшей мере приблизительно 220, по меньшей мере приблизительно 240, по меньшей мере приблизительно 260, по меньшей мере приблизительно 280, по меньшей мере приблизительно 300, по меньшей мере приблизительно 320, по меньшей мере приблизительно 340, по меньшей мере приблизительно 360, по меньшей мере

приблизительно 380, по меньшей мере приблизительно 400, по меньшей мере приблизительно 420, по меньшей мере приблизительно 440, по меньшей мере приблизительно 460, по меньшей мере приблизительно 480, по меньшей мере приблизительно 500 или по меньшей мере приблизительно 550 мг.

57. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-56, где антитело против PD-1 или против PD-L1, или их антигенсвязывающую часть, вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг.

58. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-57, где антитело против PD-1 или против PD-L1, или их антигенсвязывающую часть, вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг.

59. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-58, где антитело против PD-1 или против PD-L1, или их антигенсвязывающую часть, вводят в базовой дозе приблизительно один раз каждые 1, 2, 3 или 4 недели.

60. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-59, где антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг один раз приблизительно каждые две недели.

61. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-60, где антитело против PD-1 или против PD-L1 или их антигенсвязывающую часть вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг один раз приблизительно каждые четыре недели.

62. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-61, где антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят до тех пор, пока наблюдают клиническую пользу или до тех пор, пока не возникнет неконтролируемая токсичность или прогрессирование заболевания.

63. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-62, где антитело против PD-1 или против PD-L1 составлено для внутривенного введения.

64. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.43-63, где антитело против PD-1 или против PD-L1 вводят в субтерапевтической дозе.

65. Способ по любому из пп.1-5 и 9-64, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-64, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-64, где ингибитор IDO1 селективно ингибирует IDO1.

66. Способ по любому из пп.1-5 и 9-65, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-65, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-65, где ингибитор IDO1 не ингибирует ферментативную активность TDO2.

67. Способ по любому из пп.1-5 и 9-66, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-66, или комбинированный биомаркер для применения по любому из

пп.7-66, где ингибитор IDO1 представляет собой линродостата мезилат ((2R)-N-(4-хлорфенил)-2-(цис-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид).

68. Способ по любому из пп.1-5 и 9-67, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-67, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-67, где ингибитор IDO1 выбран из группы, состоящей из линродостата, индоксимода, п-(3-бензофуранил)-DL-аланина, п-[3-бензо(b)тиенил]-DL-аланина; 6-нитро-L-триптофана и любой их комбинации.

69. Способ по любому из пп.1-5 и 9-68, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-68, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-68, где ингибитор IDO1 составлен для перорального введения.

70. Способ по любому из пп.1-5 и 9-69, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-69, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-69, где ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг.

71. Способ по любому из пп.1-5 и 9-70, ингибитор IDO1 по любому из пп.6 и 9-70, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-70, где ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг.

72. Способ по любому из пп.1-5 и 9-71, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-71, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-71, где ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 100 мг каждые сутки.

73. Способ по любому из пп.1-5 и 9-72, ингибитор IDO1 по любому из пп.6 и 9-72, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-72, где ингибитор IDO1 вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг каждые сутки.

74. Способ по любому из пп.1-5 и 9-73, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-73, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-73, где антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1, вводимое внутривенно в дозе 240 мг каждые две недели или 480 мг каждые четыре недели, и ингибитор IDO1 вводят перорально в дозе 100 мг или 200 мг каждые сутки.

75. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.74, где антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб и ингибитор IDO1 представляет собой линродостата мезилат.

76. Способ по любому из пп.1-5 и 9-75, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-75, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-75, где злокачественная опухоль рецидивировала.

77. Способ по любому из пп.1-5 и 9-76, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-76, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-76, где злокачественная опухоль является рефрактерной.

78. Способ по любому из пп.1-5 и 9-77, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-77, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-77, где антагонист PD-1 вводят до или после ингибитора IDO1.

79. Способ по любому из пп.1-5 и 9-77, ингибитор IDO1 для применения по

любому из пп.6 и 9-77, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-77, где антагонист PD-1 вводят одновременно с ингибитором IDO1.

80. Способ по любому из пп.1-5 и 9-79, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-79, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-79, где злокачественная опухоль является рефрактерной после по меньшей мере одной предшествующей терапии, включающей введение по меньшей мере одного средства против злокачественной опухоли.

81. Способ, ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.80, где по меньшей мере одно средство против злокачественной опухоли включает стандартную терапию.

82. Способ или ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.80 или 81, где по меньшей мере одно средство против злокачественной опухоли включает иммунотерапию.

83. Способ по любому из пп.1-5 и 9-82, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-82, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-82, где злокачественная опухоль является локально развернутой.

84. Способ по любому из пп.1-5 и 9-83, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-83, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-83, где злокачественная опухоль является метастазирующей.

85. Способ по любому из пп.1-5 и 9-84, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-84, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-84, где введение осуществляет лечение злокачественной опухоли.

86. Способ по любому из пп.1-5 и 9-85, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-85, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-85, где введение снижает опухолевую нагрузку.

87. Способ или ингибитор IDO1 для применения, или комбинированный биомаркер для применения по п.86, где опухолевая нагрузка снижается по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, или приблизительно на 50% по сравнению с опухолевой нагрузкой до введения.

88. Способ по любому из пп.1-5 и 9-87, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-87, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-87, где индивидуум имеет выживание без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно одного месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно одного года, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере

приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет, или по меньшей мере приблизительно пяти лет после первоначального введения.

89. Способ по любому из пп.1-5 и 9-88, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-88, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-88, где индивидуум имеет стабильное заболевание после введения.

90. Способ по любому из пп.1-5 и 9-88, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-88, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-88, где индивидуум имеет частичный ответ после введения.

91. Способ по любому из пп.1-5 и 9-88, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-88, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-88, где индивидуум имеет полный ответ после введения.

92. Способ по любому из пп.1-5 и 9-91, ингибитор IDO1 для применения по любому из пп.6 и 9-91, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-91, где введение повышает вероятность выживания без прогрессирования по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 110%, по меньшей мере приблизительно на 120%, по меньшей мере приблизительно на 130%, по меньшей мере приблизительно на 140% или по меньшей мере приблизительно на 150% по сравнению с вероятностью выживания без прогрессирования у индивидуума, не имеющего комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2.

93. Способ по любому из пп.1-5 и 9-92, ингибитор IDO1 по любому из пп.6 и 9-92, или комбинированный биомаркер для применения по любому из пп.7-92, где введение повышает общую вероятность выживания по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 125%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 175%, по меньшей мере приблизительно на 200%, по меньшей мере приблизительно на 225%, по меньшей мере приблизительно на 250%, по меньшей мере приблизительно на 275%, по меньшей мере приблизительно на 300%, по меньшей мере приблизительно на 325%, по меньшей мере приблизительно на 350% или по меньшей мере приблизительно на 375%, по сравнению с общей вероятностью выживания у индивидуума, не имеющего комбинированный биомаркер, включающий (а) высокий показатель воспалительной сигнатуры IFN γ и (б) низкий показатель экспрессии гена TDO2.

94. Набор для лечения индивидуума, страдающего от злокачественной опухоли,

причем набор включает:

- (a) дозу антагониста PD-1;
- (b) дозу ингибитора IDO1; и
- (c) инструкции по применению антитела против PD-1 или против PD-L1 и ингибитора IDO1 в способе по любому из пп.1-5 и 9-93.

95. Панель генов, включающая по меньшей мере гены *IFN γ* и TDO2, для применения для

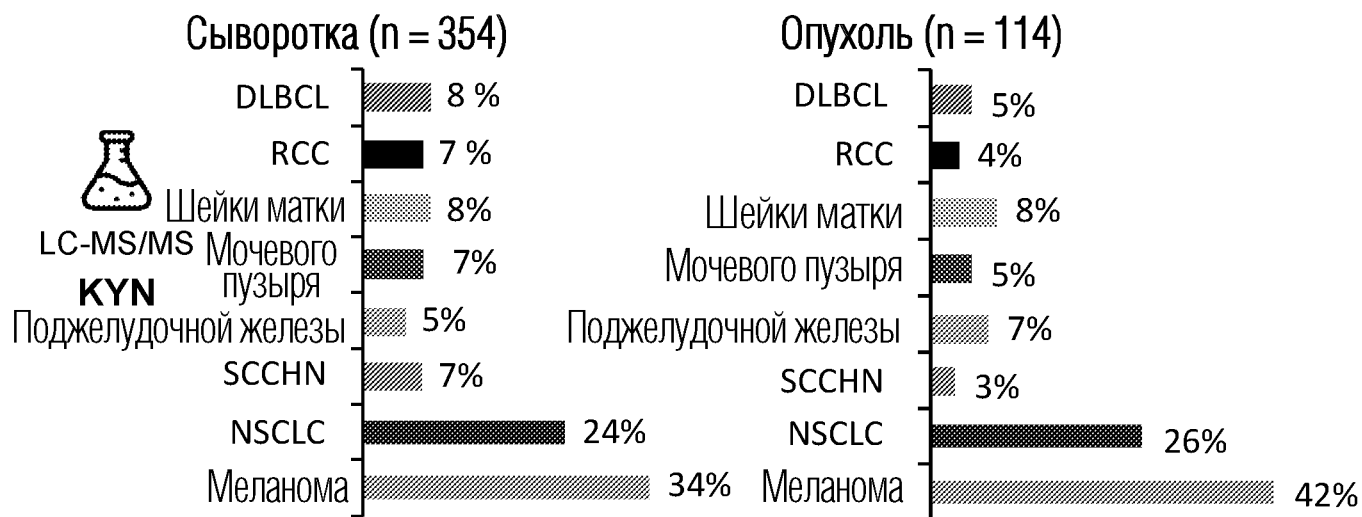
- (i) идентификации индивидуума, подходящего для терапии посредством комбинации, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1;
- (ii) определения прогноза у индивидуума, которому проводят терапию комбинацией, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1;
- (iii) начала, приостановки или модификации введения комбинации, включающей антагонист PD-1 и ингибитор IDO1; или
- (iv) их комбинации.

96. Набор по п.94 или панель генов по п.95, где панель генов включает *IFN γ* , CXCL10, HLA-DRA, CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1, IR2RG, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, PTPRC, CD3E, GZMK, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13 и TDO2, или любую их комбинацию.

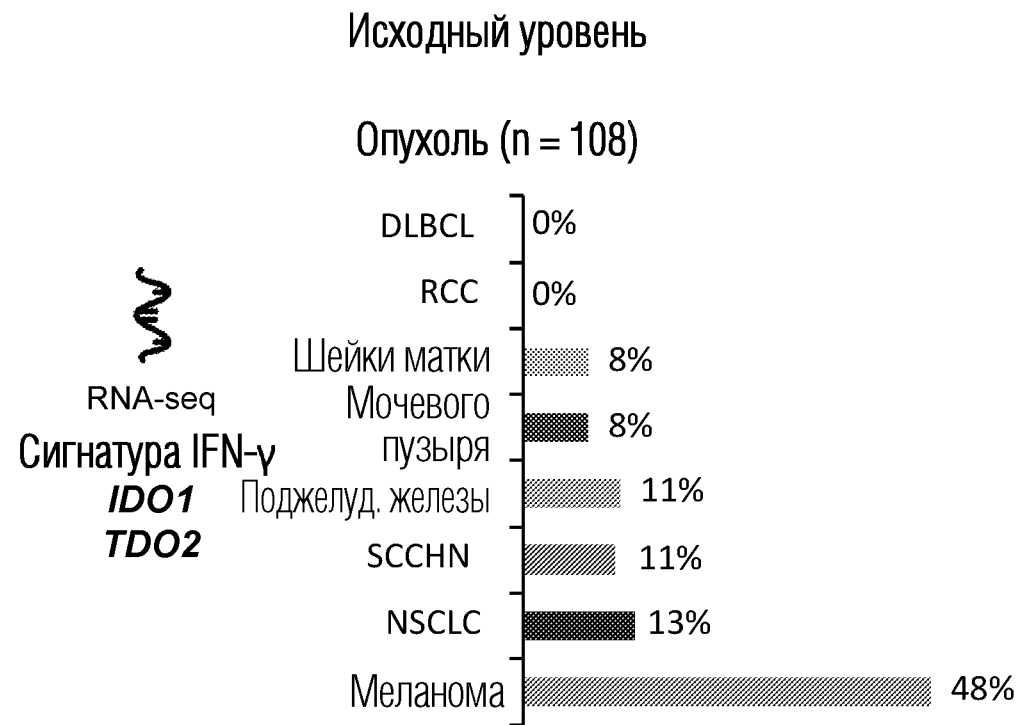
97. Набор по п.94 или 96 или панель генов по пп.95 или 96, где панель генов состоит или состоит по существу из

- (i) *IFN γ* , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, и TDO2;
- (ii) *IFN γ* , CXCL10, CXCL9, HLA-DRA, IDO1, STAT1, CCR5, CXCL11, GZMA, PRF1 и TDO2;
- (iii) CXCR6, TIGIT, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), LAG3, NKG7, PSMB10, CMKLR1, CD8A, IDO1, CCL5, CXCL9, HLA.DQA1, CD276, HLA.DRB1, STAT1, HLA.E и TDO2;
- (iv) *IFN γ* , IR2RG, CXCR6, CD3D, CD2, ITGAL, TAGAP, СИТА, HLA-DRA, PTPRC, CXCL9, CCL5, NKG7, GZMA, PRF1, CCR5, CD3E, GZMK, HLA-E, GZMB, PDCD1, SLAMF6, CXCL13, CXCL10, IDO1, LAG3, STAT1, CXCL11 и TDO2; или
- (iii) любой их комбинации.

C1D1 (Исходный уровень)
Парные образцы C1D15

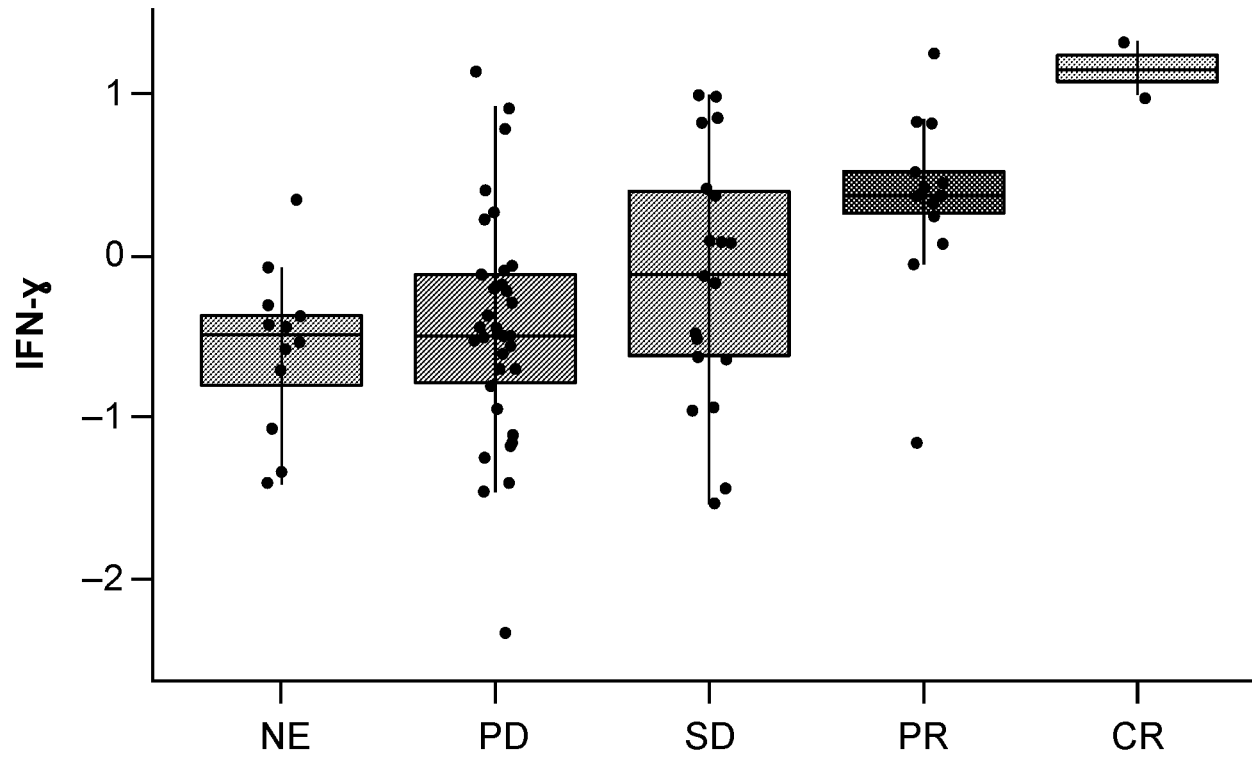


ФИГ. 1А

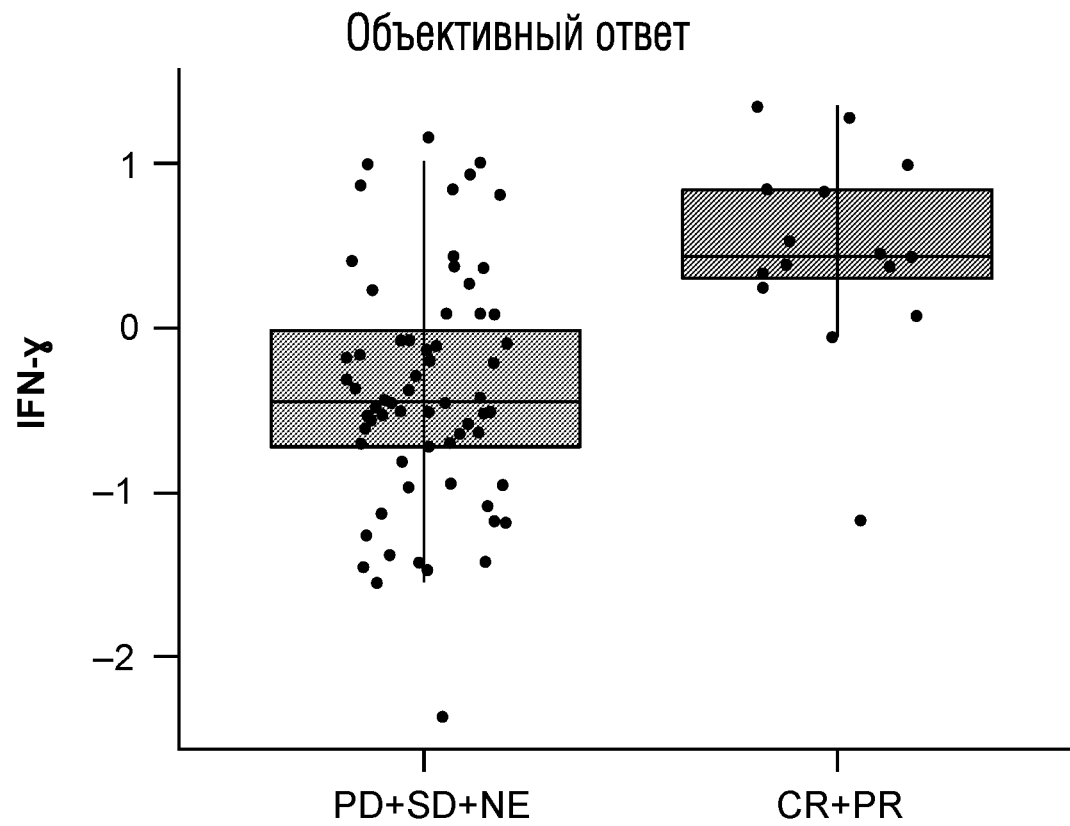


ФИГ. 1В

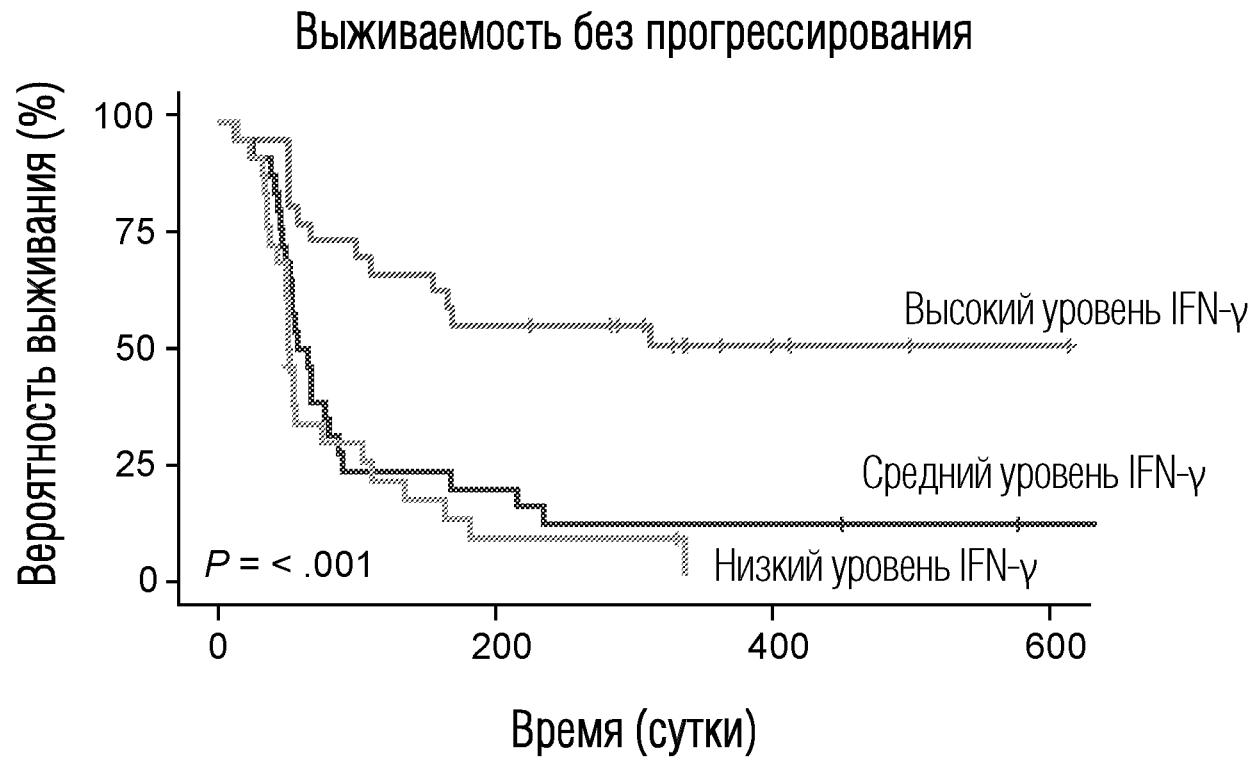
Наилучший общий ответ



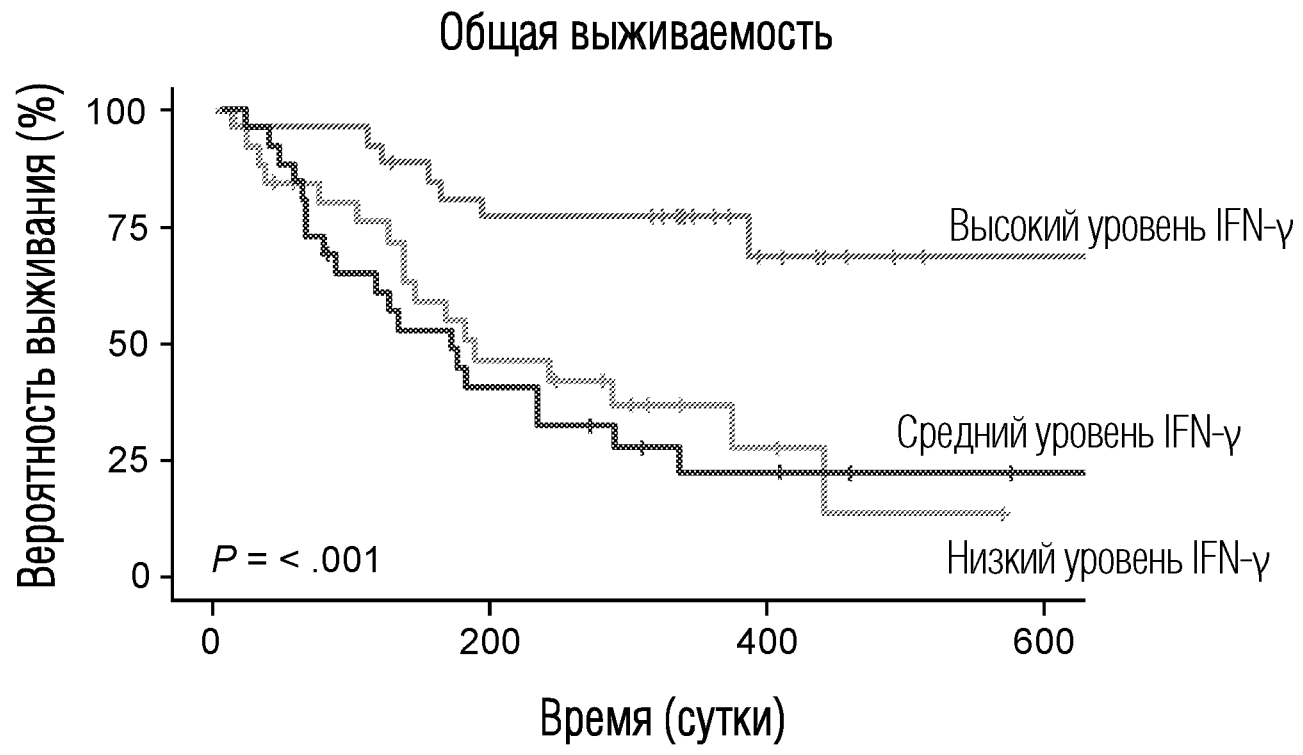
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В



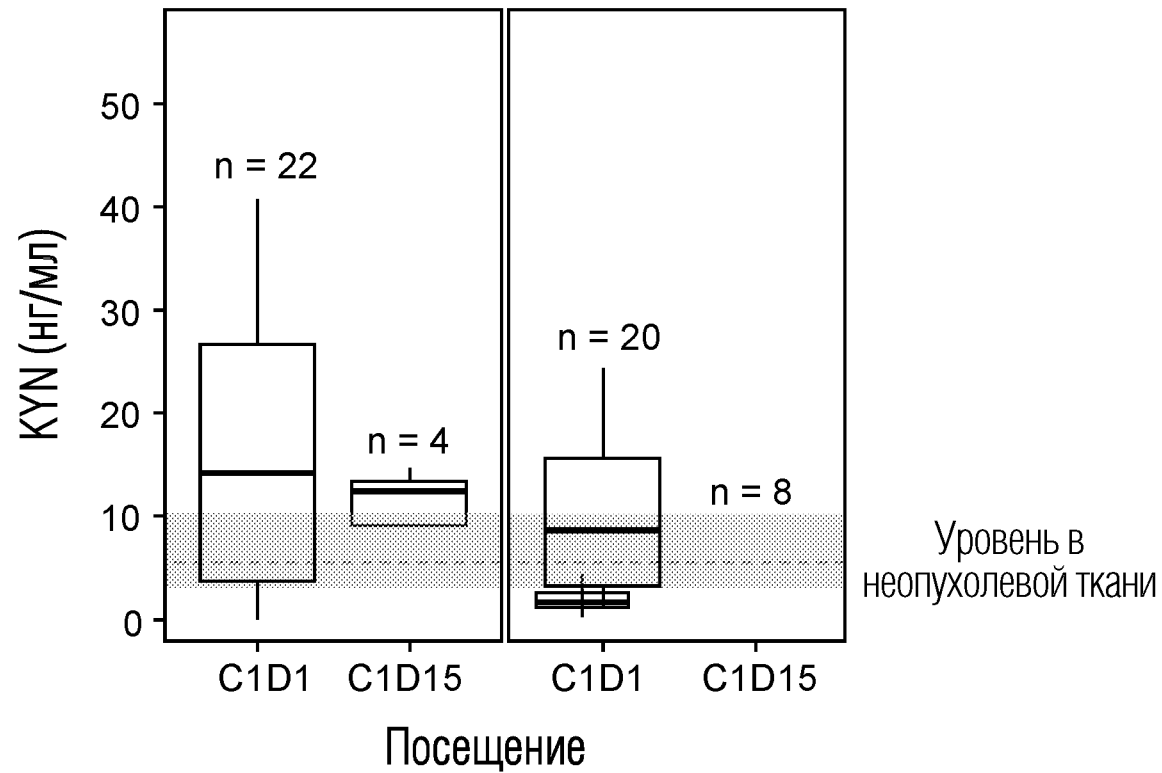
ФИГ. 3А



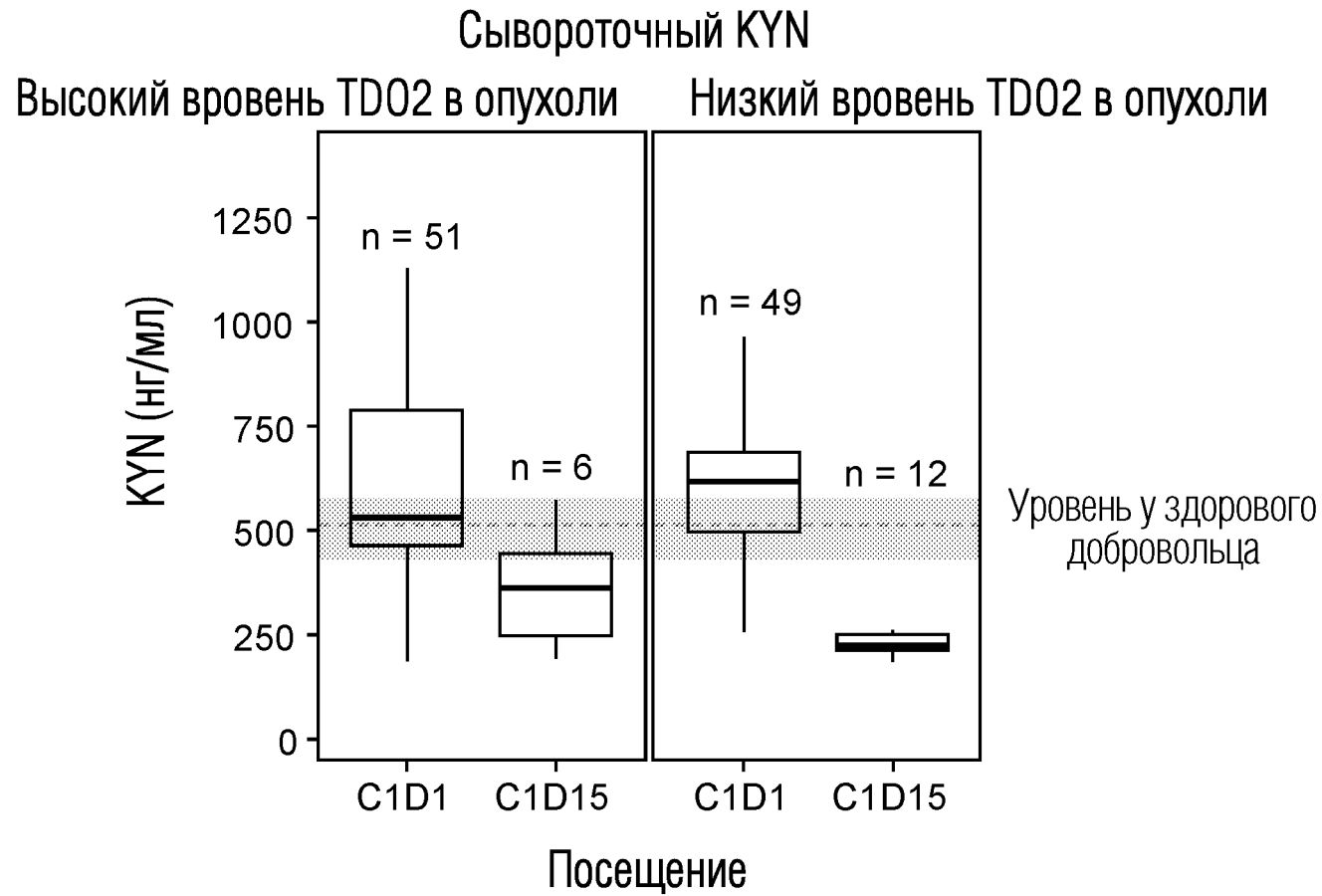
ФИГ. 3В

КYN опухоли

Высокий уровень TDO2 в опухоли Низкий уровень TDO2 в опухоли

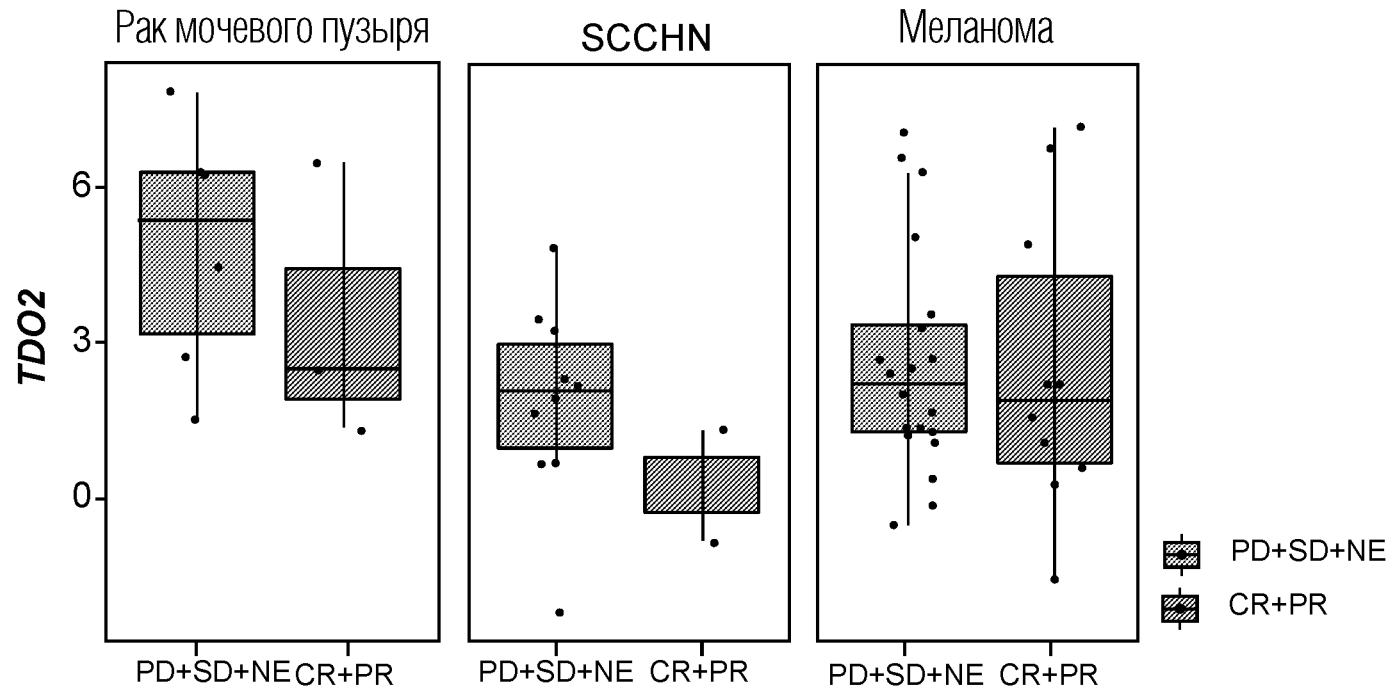


ФИГ. 4А



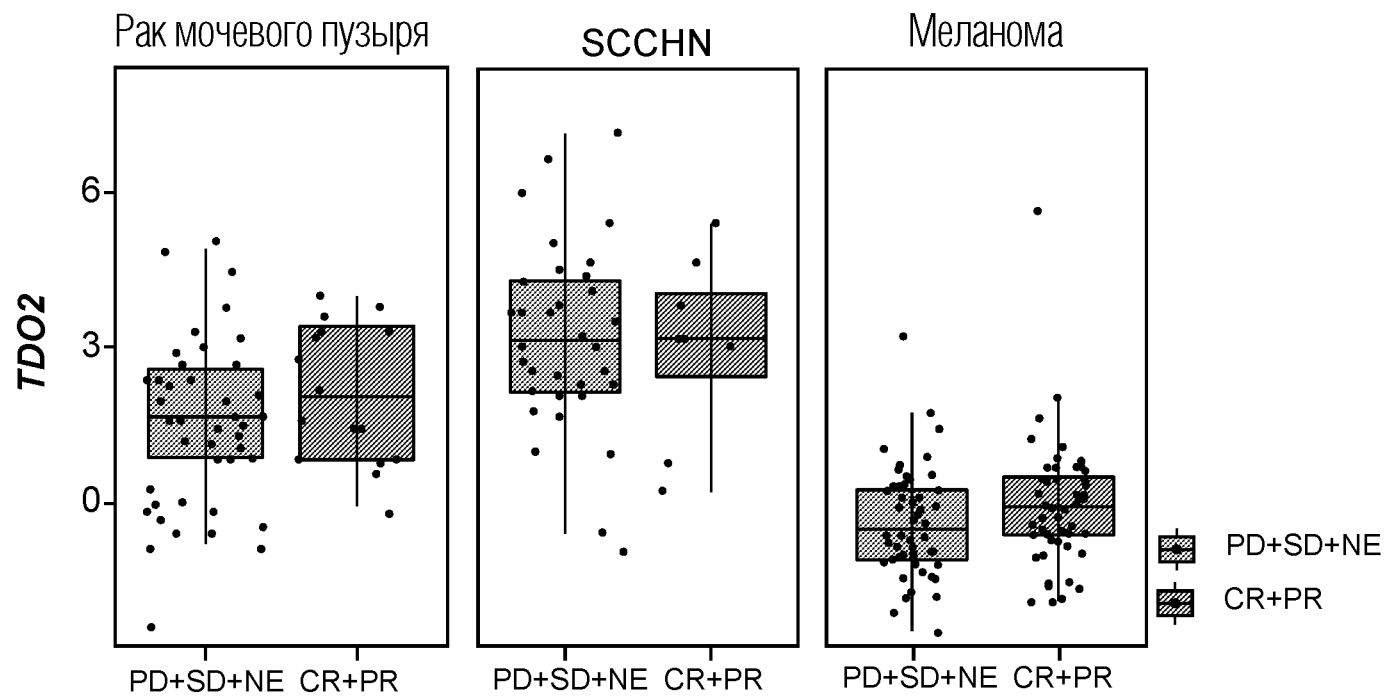
ФИГ. 4В

Ниволумаб + линродостат



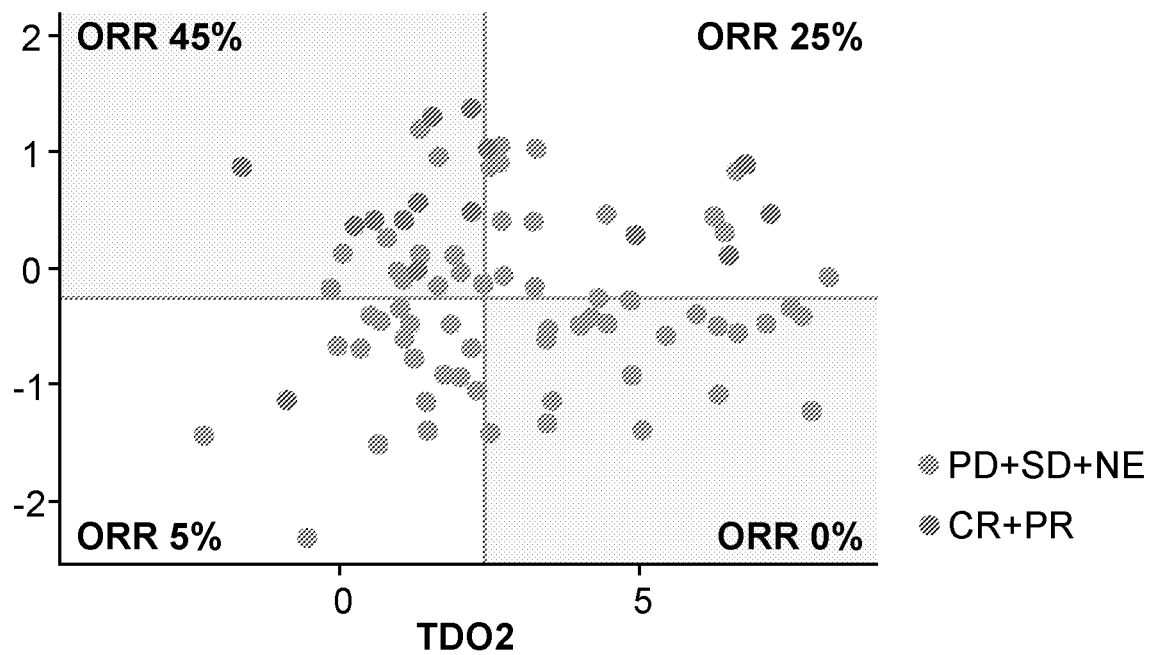
ФИГ. 5А

Монотерапия ниволумабом



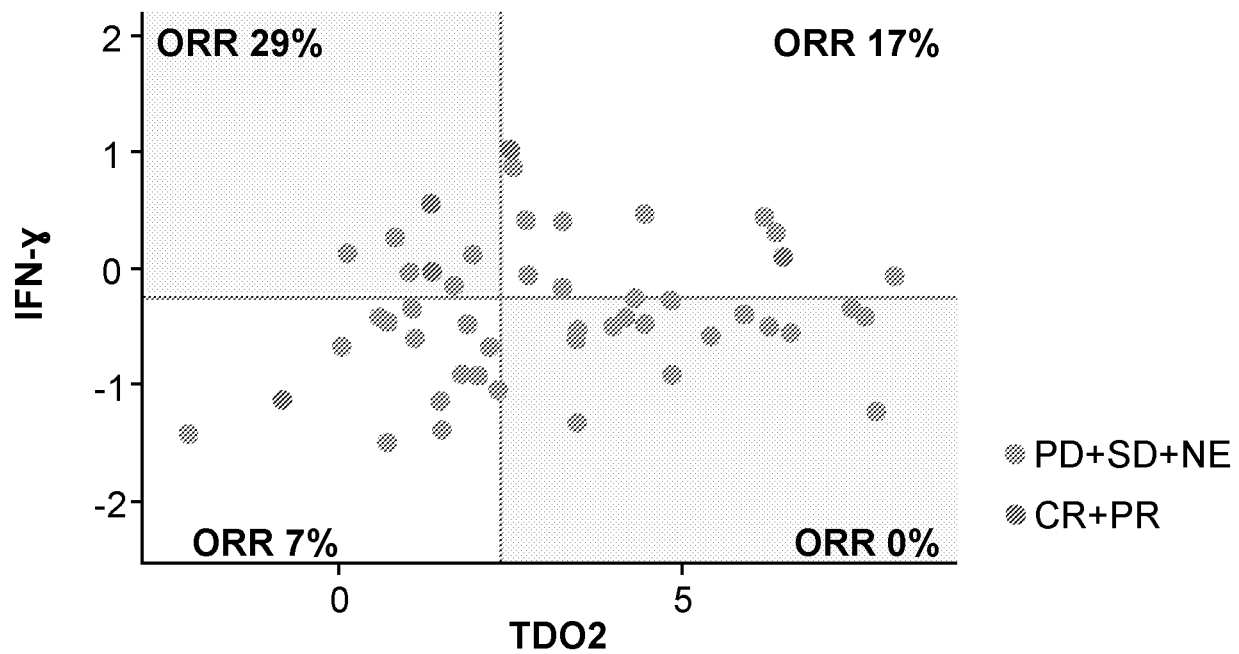
ФИГ. 5В

Все типы опухолей^a



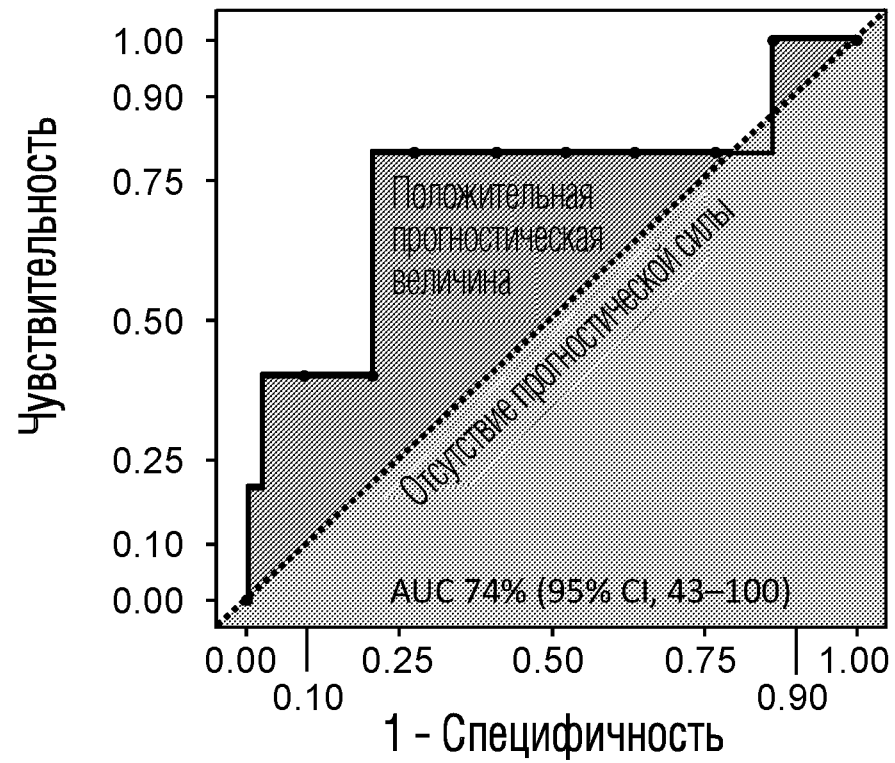
ФИГ. 6А

Не меланома^a



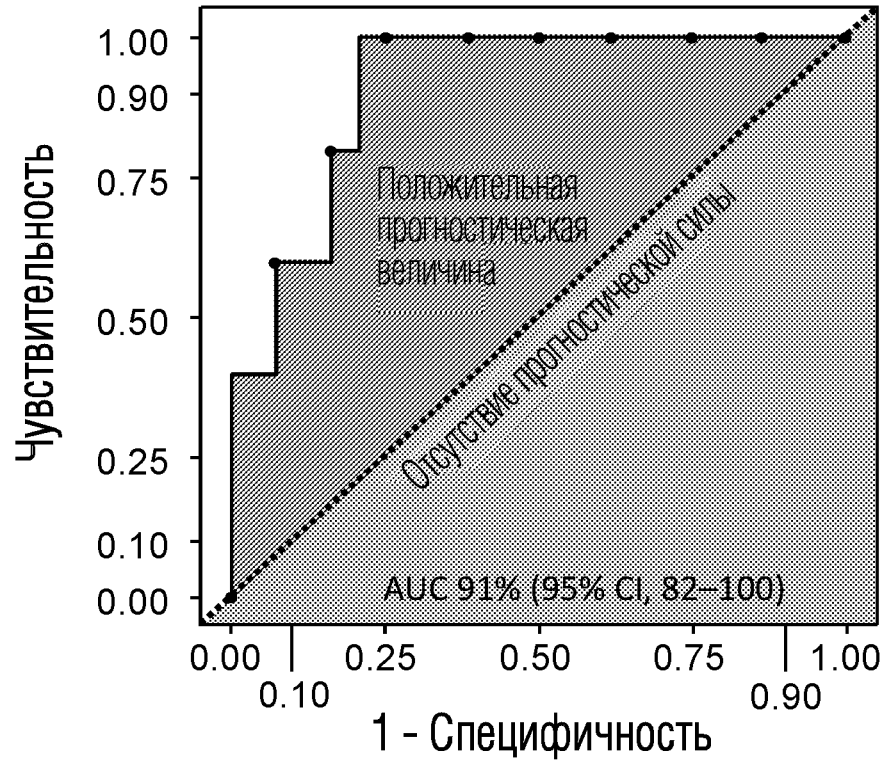
ФИГ. 6В

Не меланома (ниволумаб + линродостат)
ORR и сигнатура IFN- γ



ФИГ. 7А

Не меланома (ниволумаб + линродостат)
ORR и сигнатура IFN- γ + экспрессия TDO2



ФИГ. 7В