

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017121096, 16.11.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.11.2014 US 62/080,991;  
17.12.2014 US 62/093,400

(43) Дата публикации заявки: 19.12.2018 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.06.2017

(86) Заявка РСТ:  
US 2015/060941 (16.11.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/081384 (26.05.2016)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
КИМ Дзеонг (US),  
ХУСЕНИ Марух (US),  
ЧЭУН Джинн (US)A  
2017121096 A

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ПРИМЕНЕНИЕ ОХ40-СВЯЗЫВАЮЩИХ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ СВЯЗЫВАНИЯ ОСИ PD-1

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, включающий введение индивиду эффективного количества антагониста связывания оси PD-1 человека и ОХ40-связывающего агониста, причем индивид страдает от рака или у него диагностирован рак, а раковые клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 отсутствует в образце, когда он составляет 0% образца.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 определяют по экспрессии белка, измеряемой с помощью иммуногистохимического (ИГХ) способа.

4. Способ лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, включающий введение индивиду эффективного количества антагониста связывания оси PD-1 человека и ОХ40-связывающего агониста, причем индивид страдает от рака или у него диагностирован рак, а раковые клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 присутствует в образце, когда он составляет более чем 0% образца.

R U 2 0 1 7 1 2 1 0 9 6 A

6. Способ по п. 4 или 5, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают в количестве между 0% и 1% образца.

7. Способ по п. 4 или 5, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают в количестве между 0% и 5% образца.

8. Способ по любому из пп. 5 -7, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают в образце по экспрессии белка, определяемой с помощью иммуногистохимического (ИГХ) способа.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 определяют с помощью антитела против PDL1, причем биомаркер PD-L1 определяют по слабой интенсивности окрашивания с помощью ИГХ, умеренной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ или сильной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают с помощью антитела против PDL1, причем биомаркер PD-L1 определяют по умеренной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ или сильной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ.

11. Способ по любому из пп. 8-10, отличающийся тем, что образец характеризуется балльной ИГХ-оценкой, равной ИГХ 0 или ИГХ 1.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что индивид страдает от рака, устойчивого по отношению к антагонисту связывания оси PD-1.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что индивид устойчив по отношению к антагонисту связывания оси PD-1.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 выбирают из группы, состоящей из антагониста связывания PD-1, антагониста связывания PDL1 или антагониста связывания PDL2.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 является антагонистом связывания PD-1.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с его партнерами по связыванию лиганда.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PDL1.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PDL2.

19. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 как с PDL1, так и с PDL2.

20. Способ по любому из пп. 15-19, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 является антителом.

21. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой ниволумаб.

22. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой пембролизумаб.

23. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой СТ-011.

24. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой AMP-224.

25. Способ по п. 14, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 является антагонистом связывания PDL1.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 ингибирует связывание PDL1 с PD-1.

27. Способ по п. 25, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 ингибирует связывание PDL1 с B7-1.

28. Способ по п. 25, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 ингибитирует связывание PDL1 как с PD-1, так и с B7-1.

29. Способ по любому из пп. 25-28, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 является антителом против PDL1.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что антитело против PDL1 представляет собой моноклональное антитело.

31. Способ по п. 29, отличающийся тем, что антитело против PDL1 является фрагментом антитела, выбранным из группы, состоящей из Fab, Fab'-SH, Fv, scFv и (Fab $\square$ ) $_2$ -фрагментов.

32. Способ по п. 29, отличающийся тем, что антитело против PDL1 представляет собой гуманизированное антитело или антитело человека.

33. Способ по п. 25, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 выбран из группы, состоящей из: YW243.55.S70, MPDL3280A, MDX-1105 и MEDI4736.

34. Способ по п. 25, отличающийся тем, что антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность HVR-H1 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:1), последовательность HVR-H2 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:2) и последовательность HVR-H3 RHWPGGF DY (SEQ ID NO:3); и легкую цепь, содержащую последовательность HVR-L1 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:4), последовательность HVR-L2 SASFLYS (SEQ ID NO:5) и последовательность HVR-L3 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:6).

35. Способ по п. 29, отличающийся тем, что антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность EVQLVESGGGLVQ PGSSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTIVTVSS (SEQ ID NO:7) или EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAI SPYG GSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGT I TVSSASTK (SEQ ID NO:8), и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAV AWYQQKPGKAPKLLIY SASF LYSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYL YHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:9).

36. Способ по п. 14, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 является антагонистом связывания PDL2.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PDL2 представляет собой антитело.

38. Способ по п. 36, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PDL2 представляет собой иммуноадгезин.

39. Способ по любому из пп. 20, 29-35 и 37, отличающийся тем, что антитело является IgG1 человека, содержащим замену Asn на Ala в положении 297 согласно нумерации EC.

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист выбран из группы, состоящей из агонистического антитела против OX40, агонистического фрагмента OX40, олигомерного рецептора OX40 и иммуноадгезина OX40.

41. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист является агонистическим антителом против OX40, связывающим OX40 человека.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что агонистическое антитело против OX40 представляет собой MEDI6469, MEDI0562 или MEDI6383.

43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что агонистическое антитело против OX40 является полноразмерным IgG1 антителом человека.

44. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист

является тримерным белком OX40L-Fc.

45. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист является фрагментом агониста OX40L, содержащим один или более из внеклеточных доменов OX40L.

46. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак эндометрия, рак толстой кишки, рак почки, рак пищевода, рак предстательной железы, рак ободочной и прямой кишки, глиобластому, нейробластому или гепатоцеллюлярную карциному.

47. Способ по любому из пп. 1-46, отличающийся тем, что лечение приводит к устойчивому ответу у индивида после прекращения лечения.

48. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист вводят перед антагонистом связывания оси PD-1, одновременно с антагонистом связывания оси PD-1 или после антагониста связывания оси PD-1.

49. Способ по любому из пп. 1-48, отличающийся тем, что индивид является человеком.

50. Способ усиления функций иммунной системы у индивида, страдающего раком, включающий введение эффективного количества антагониста связывания оси PD-1 и OX40-связывающего агониста, причем у индивида диагностирован рак, а раковые клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 отсутствует в образце, когда он составляет 0% образца.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 определяют по экспрессии белка, измеряемой с помощью имmunогистохимического (ИГХ) способа.

53. Способ усиления функций иммунной системы у индивида, страдающего раком, включающий введение эффективного количества антагониста связывания оси PD-1 и OX40-связывающего агониста, причем у индивида диагностирован рак, а раковые клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 присутствует в образце, когда он составляет более чем 0% образца.

55. Способ по п. 53 или 54, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают в количестве между 0% и 1% образца.

56. Способ по п. 53 или 54, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают в количестве между 0% и 5% образца.

57. Способ по п. 54, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают в образце по экспрессии белка, определяемой с помощью имmunогистохимического (ИГХ) способа.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 определяют с помощью антитела против PDL1, причем биомаркер PD-L1 определяют по слабой интенсивности окрашивания с помощью ИГХ, умеренной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ или сильной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ.

59. Способ по п. 57, отличающийся тем, что биомаркер PD-L1 обнаруживают с помощью антитела против PD-L1, причем биомаркер PD-L1 определяют по умеренной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ или сильной интенсивности окрашивания с помощью ИГХ.

60. Способ по любому из пп. 57-59, отличающийся тем, что образец характеризуется балльной ИГХ-оценкой, равной ИГХ 0 или ИГХ 1.

61. Способ по любому из пп. 50-60, отличающийся тем, что индивид страдает от рака, устойчивого по отношению к антагонисту связывания оси PD-1.

62. Способ по любому из пп. 50-61, отличающийся тем, что индивид устойчив по

отношению к антагонисту связывания оси PD-1.

63. Способ по любому из пп. 50-62, отличающийся тем, что CD8 Т-клетки в организме индивида характеризуются усиленным примированием, активацией, пролиферацией и/или цитолитической активностью по сравнению с состоянием до введения антагониста связывания оси PD-1 и OX40-связывающего агониста.

64. Способ по любому из пп. 50-62, отличающийся тем, что количество CD8 Т-клеток повышено по сравнению с состоянием до введения комбинации.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что CD8 Т-клетка представляет собой антиген-специфическую CD8 Т-клетку.

66. Способ по любому из пп. 50-62, отличающийся тем, что функция Treg-клеток подавляется по сравнению с состоянием до введения комбинации.

67. Способ по любому из пп. 50-62, отличающийся тем, что истощение Т-клеток снижается по сравнению с состоянием до введения комбинации.

68. Способ по любому из пп. 50-62, отличающийся тем, что количество Treg-клеток снижается по сравнению с состоянием до введения комбинации.

69. Способ по любому из пп. 50-62, отличающийся тем, что уровень гамма-интерферона в плазме повышается по сравнению с состоянием до введения комбинации.

70. Способ по любому из пп. 50-62, отличающийся тем, что уровень эффекторных Т-клеток памяти повышается по сравнению с состоянием до введения комбинации.

71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что обнаруживается увеличение уровня эффекторных Т-клеток памяти в периферической крови.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что обнаружение увеличения уровня эффекторных Т-клеток памяти осуществляется за счет обнаружения CXCR3-экспрессирующих клеток.

73. Способ по любому из пп. 50-72, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 выбран из группы, состоящей из антагониста связывания PD-1, антагониста связывания PDL1 или антагониста связывания PDL2.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 является антагонистом связывания PD-1.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с его партнерами по связыванию лиганда.

76. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PDL1.

77. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PDL2.

78. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 как с PDL1, так и с PDL2.

79. Способ по любому из пп. 74-78, отличающийся тем, что антагонист связывания PD-1 является антителом.

80. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой ниволумаб.

81. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой пембролизумаб.

82. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой CT-011.

83. Способ по п. 74, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 представляет собой AMP-224.

84. Способ по п. 73, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 является антагонистом связывания PDL1.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 ингибирует

связывание PDL1 с PD-1.

86. Способ по п. 84, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 ингибитирует связывание PDL1 с B7-1.

87. Способ по п. 84, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 ингибитирует связывание PDL1 как с PD-1, так и с B7-1.

88. Способ по любому из пп. 84-87, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 является антителом против PDL1.

89. Способ по п. 88, отличающийся тем, что антитело против PDL1 представляет собой моноклональное антитело.

90. Способ по п. 88, отличающийся тем, что антитело против PDL1 является фрагментом антитела, выбранным из группы, состоящей из Fab, Fab'-SH, Fv, scFv и (Fab $\square$ ) $_2$ -фрагментов.

91. Способ по п. 88, отличающийся тем, что антитело против PDL1 представляет собой гуманизированное антитело или антитело человека.

92. Способ по п. 84, отличающийся тем, что антагонист связывания PDL1 выбирают из группы, состоящей из: YW243.55.S70, MPDL3280A, MDX-1105 и MEDI4736.

93. Способ по п. 88, отличающийся тем, что антитело против PDL1 содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность HVR-H1 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:1), последовательность HVR-H2 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:2) и последовательность HVR-H3 RHWPGGFDFY (SEQ ID NO:3); и легкую цепь, содержащую последовательность HVR-L1 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:4), последовательность HVR-L2 SASFLYS (SEQ ID NO:5) и последовательность HVR-L3 QQYLYHPAT (SEQ ID NO:6).

94. Способ по п. 88, отличающийся тем, что антитело против PDL1 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDFYWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:7) или EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAP GKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR RHWPGGFDFYWGQGTLVTVSSASTK (SEQ ID NO:8), и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:9).

95. Способ по любому из пп. 79, 88-91, 93 и 94, отличающийся тем, что антитело является IgG1 человека, содержащим замену Asn на Ala в положении 297 согласно нумерации ЕС.

96. Способ по п. 73, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 является антагонистом связывания PDL2.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PDL2 представляет собой антитело.

98. Способ по п. 96, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PDL2 представляет собой иммуноадгезин.

99. Способ по любому из пп. 50-98, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист выбирают из группы, состоящей из агонистического антитела против OX40, агонистического фрагмента OX40L, олигомерного рецептора OX40 и иммуноадгезина OX40.

100. Способ по п. 99, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист является агонистическим антителом против OX40, связывающим OX40 человека.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что агонистическое антитело против OX40 представляет собой MEDI6469, MEDI0562 или MEDI6383.

102. Способ по п. 100, отличающийся тем, что агонистическое антитело против OX40 является полноразмерным IgG1-антителом.

103. Способ по любому из пп. 50-98, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист является тримерным белком OX40L-Fc.

104. Способ по любому из пп. 50-98, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист является фрагментом агониста OX40L, содержащим один или более из внеклеточных доменов OX40L.

105. Способ по любому из пп. 50-104, отличающийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак эндометрия, рак толстой кишки, рак почки, рак пищевода, рак предстательной железы, рак ободочной и прямой кишки, глиобластому, нейробластому или гепатоцеллюлярную карциному.

106. Способ по любому из пп. 50-105, отличающийся тем, что лечение приводит к устойчивому ответу у индивида после прекращения лечения.

107. Способ по любому из пп. 50-106, отличающийся тем, что OX40-связывающий агонист вводят перед антагонистом связывания оси PD-1, одновременно с антагонистом связывания оси PD-1 или после антагониста связывания оси PD-1.

108. Способ по любому из пп. 50-107, отличающийся тем, что индивид является человеком.

109. Способ по любому из пп. 1-108, отличающийся тем, что антагонист связывания оси PD-1 и/или OX40-связывающий агонист вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно, наружно, перорально, трансдермально, внутрибрюшинно, интраорбитально, путем имплантации, ингаляции, интратекально, интравентрикулярно или интраназально.

110. Способ по любому из пп. 1-109, дополнительно включающий введение химиотерапевтического агента для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида.

111. Применение антагониста связывания оси PD-1 человека при производстве лекарственного средства для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, где лекарственное средство включает антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, причем лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

112. Применение антагониста связывания оси PD-1 человека при производстве лекарственного средства для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, где лекарственное средство включает антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, причем лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

113. Применение OX40-связывающего агониста при производстве лекарственного средства для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, где лекарственное средство включает OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, причем лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

114. Применение OX40-связывающего агониста при производстве лекарственного средства для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, где лекарственное средство включает OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически

приемлемый носитель, причем лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

115. Композиция, содержащая антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель для применения при лечении или задержке прогрессирования рака у индивида, причем лечение включает введение указанной композиции в комбинации со второй композицией, причем вторая композиция содержит OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

116. Композиция, содержащая антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель для применения при лечении или задержке прогрессирования рака у индивида, причем лечение включает введение указанной композиции в комбинации со второй композицией, причем вторая композиция содержит OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

117. Композиция, содержащая OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель для применения при лечении или задержке прогрессирования рака у индивида, причем лечение включает введение указанной композиции в комбинации со второй композицией, причем вторая композиция содержит антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

118. Композиция, содержащая антагонист связывания оси PD-1 человека и необязательный фармацевтически приемлемый носитель для применения при лечении или задержке прогрессирования рака у индивида, причем лечение включает введение указанной композиции в комбинации со второй композицией, причем вторая композиция содержит OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, а клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

119. Набор, содержащий лекарственное средство, содержащее антагонист связывания оси PD-1 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, причем клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

120. Набор, содержащий лекарственное средство, содержащее антагонист связывания оси PD-1 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, причем клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

121. Набор, содержащий первое лекарственное средство, содержащее антагонист связывания оси PD-1 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, и второе лекарственное средство, содержащее OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, причем набор дополнительно содержит вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства и второго лекарственного средства для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, причем клетки в образце раковой опухоли индивида

не экспрессируют PD-L1.

122. Набор, содержащий первое лекарственное средство, содержащее антагонист связывания оси PD-1 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, и второе лекарственное средство, содержащее OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, причем набор дополнительно содержит вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства и второго лекарственного средства для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, причем клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.

123. Набор, содержащий лекарственное средство, содержащее OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей антагонист связывания оси PD-1 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, причем клетки в образце раковой опухоли индивида не экспрессируют PD-L1.

124. Набор, содержащий лекарственное средство, содержащее OX40-связывающий агонист и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей антагонист связывания оси PD-1 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, для лечения или задержки прогрессирования рака у индивида, причем клетки в образце раковой опухоли индивида экспрессируют PD-L1.