

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390705** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.16

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

(22) Дата подачи заявки
2021.08.27

(54) **ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ С ПОМОЩЬЮ АНТАГОНИСТА
LAG-3**

(31) **63/071,698; 63/144,174**

(32) **2020.08.28; 2021.02.01**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/048002**

(87) **WO 2022/047189 2022.03.03**

(71) Заявитель:

**БРИСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Сривастава Шивани, Мосс
Ребекка Э., Хорват Андреа (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способу лечения гепатоцеллюлярной карциномы антагонистом LAG-3 отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

A1

202390705

202390705

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577431EA/019

ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ С ПОМОЩЬЮ АНТАГОНИСТА LAG-3

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка РСТ испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 63/071698, поданной 28 августа 2020 г., и 63/144174, поданной 1 февраля 2021 г., которые включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

ССЫЛКА НА СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫХ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ ЧЕРЕЗ EFS-WEB

[0002] Содержание представленного в электронном виде списка последовательностей в текстовом файле ASCII (имя: 3338_224PC02_SeqListing_ST25.txt; размер: 94779 байт и дата создания: 25 августа 2021 г.), поданного вместе с заявкой, включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] В настоящем описании предложен способ лечения людей, страдающих гепатоцеллюлярной карциномой (НСС), включающий антагонист гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] НСС является пятым наиболее распространенным видом рака в мире и второй ведущей причиной смерти от рака как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Уровень заболеваемости и смертности от НСС увеличивается во многих частях мира, включая Северную Америку, Латинскую Америку и Центральную Европу.

[0005] Эффективной терапии прогрессирующей НСС не существовало до одобрения в 2008 г. сорафениба, многоцелевого ингибитора тирозинкиназы (ТКИ), для терапии первой линии (1L) неоперабельной НСС (Llovet JM, et al., N. Engl. J. Med. 2008;359(4):378-90; Cheng AL, et al., Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34). Было показано, что сорафениб имеет скромное, но статистически значимое преимущество в выживаемости по сравнению с поддерживающей терапией индивидуально. Однако постмаркетинговые клинические исследования сорафениба показали, что только часть пациентов получает реальную пользу от терапии, в то время как частота серьезных побочных эффектов, связанных с приемом препарата, и экономические затраты относительно велики (Colagrande S, et al., World J. Hepatol. 2015;7(8):1041-1053).

[0006] Пациенты с прогрессирующей/метастатической НСС, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после терапии 1 линии, имеют ограниченные возможности лечения и неблагоприятный общий прогноз.

[0007] Существует потребность в улучшенных способах лечения людей, страдающих гепатоцеллюлярной карциномой.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего гепатоцеллюлярной карциномой (НСС), включающему введение пациенту антагониста гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3).

[0009] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии.

[0010] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию второй линии.

[0011] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию третьей линии.

[0012] В некоторых аспектах у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость. В некоторых аспектах предшествующая терапия включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антимераболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0013] В некоторых аспектах пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию, пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию по поводу НСС, или НСС ранее не подвергали иммуноонкологической терапии.

[0014] В некоторых аспектах НСС является неоперабельной, прогрессирующей и/или метастатической.

[0015] В некоторых аспектах у пациента имеется микроваскулярная инвазия и/или внепеченочное распространение НСС.

[0016] В некоторых аспектах у пациента отсутствует микроваскулярная инвазия и/или внепеченочное распространение НСС.

[0017] В некоторых аспектах пациент имеет 5 или 6 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус А по шкале Чайлда-Пью, имеет 7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус В, или имеет 10-15 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус С по шкале Чайлда-Пью.

[0018] В некоторых аспектах пациент имеет общий функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1, 2, 3 или 4.

[0019] В некоторых аспектах пациент имеет статус 0, А, В, С или D согласно Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC).

[0020] В некоторых аспектах НСС представляет собой вирусную НСС.

[0021] В некоторых аспектах НСС представляет собой невирусную НСС.

[0022] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, или примерно 100%

иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

[0023] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, или примерно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0024] В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺клетки.

[0025] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0026] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой антитело с двойной аффинностью и переориентацией (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0027] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой Фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0028] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), IMP731 (H5L7BW), MK-4280 (28G-10, фавезелимаб), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизированное BAP050, IMP-701 (LAG -525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0029] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4.

[0030] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:5; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:6; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность

SEQ ID NO:7; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:8; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:9; и (e) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:10.

[0031] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.

[0032] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

[0033] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно.

[0034] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или примерно 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO:22. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полужизни. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент ПАСилирования, фрагмент ГЭЖилирования, XTEN, фрагмент ПЭЖилирования, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

[0035] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 включают в состав для внутривенного введения.

[0036] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят фиксированной дозой.

[0037] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе по меньшей мере от примерно 0,25 мг до примерно 2000 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1600 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1200 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 800 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 400 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 100 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 40 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 30 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 2000 мг, от примерно 20 мг до примерно 1600 мг, от примерно 20 мг до примерно 1200 мг, от примерно 20 мг до примерно 800 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1800 мг, от примерно 100 мг до примерно 1600 мг, от

1840 мг, примерно 1880 мг, примерно 1900 мг, примерно 1940 мг, примерно 1980 мг или примерно 2000 мг.

[0039] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе на основе массы.

[0040] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе от примерно 0,003 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,9 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,8 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,7 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,6 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,4 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,3 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,2 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 20 мг/кг или от примерно 20 мг/кг до примерно 25 мг/кг.

[0041] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе примерно 0,003 мг/кг, примерно 0,004 мг/кг, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,006 мг/кг, примерно 0,007 мг/кг, примерно 0,008 мг/кг, примерно 0,009 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,03 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,06 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,08 мг/кг, примерно 0,09 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 0,8 мг/кг, примерно 0,9 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 21 мг/кг, примерно 22 мг/кг, примерно 23 мг/кг, примерно 24 мг/кг или примерно 25 мг/кг.

[0042] В некоторых аспектах дозу вводят один раз примерно в неделю, один раз примерно в две недели, один раз примерно в три недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять

недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель или один раз примерно в двенадцать недель.

[0043] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение пациенту дополнительного терапевтического агента. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент включает противоопухолевый агент. В некоторых аспектах противоопухолевый агент включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антимаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0044] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы включает сорафениб, ленватиниб, регорафениб, кабозантиниб, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, эрлотиниб, пемигатиниб, эверолимус, gefитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, темсиролимус или любую их комбинацию.

[0045] В некоторых аспектах антиангиогенный агент содержит ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF (VEGFR), фактор роста тромбоцитов (PDGF), рецептор PDGF (PDGFR), ангиопоэтин (Ang), рецепторную тирозинкиназу с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактор роста гепатоцитов (HGF), тирозинкиназу Met (с-MET), член А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерин 2 (MMRN2), белок теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор EGF (EGFR) или любую их комбинацию.

[0046] В некоторых аспектах антиангиогенный агент включает бевацизумаб, рамацизумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, мибетузумаб или любую их комбинацию.

[0047] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включает ингибитор пути белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1), ингибитор цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-доменного иммуноглобулинового супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка

(GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии 1, родственной раковоэмбриональному антигену (CEACAM-1), ингибитор G-белок-сопряженного рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка преобладающие повторы гликопротеина A (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0048] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включает ингибитор пути PD-1.

[0049] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

[0050] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

[0051] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0052] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0053] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0054] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001, MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0055] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14.

[0056] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:15; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:16; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:17; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:18; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:19; и (e) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:20.

[0057] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

[0058] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0059] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полужизни. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент ПАСилирования, фрагмент ГЭЖилирования, XTEN, фрагмент ПЭЖилирования, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.

[0060] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

[0061] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0062] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0063] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0064] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0065] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

[0066] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включает ингибитор CTLA-4.

[0067] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0068] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

[0069] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0070] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой

фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент F_v, фрагмент scF_v, фрагмент dsF_v, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0071] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, МК-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0072] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включают в состав для внутривенного введения.

[0073] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки включают в отдельные составы. В некоторых аспектах каждый ингибитор контрольной точки включают в отдельный состав, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки. В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят перед антагонистом LAG-3. В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят перед ингибитором контрольной точки.

[0074] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки включают в один состав. В некоторых аспектах два или более ингибитора контрольной точки включают в один состав, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

[0075] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки вводят одновременно.

[0076] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят фиксированной дозой.

[0077] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе по меньшей мере от примерно 0,25 мг до примерно 2000 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1600 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1200 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 800 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 400 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 100 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 40 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 30 мг, от примерно 0,25 мг до от примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 2000 мг, от примерно 20 мг до примерно 1600 мг, от примерно 20 мг до примерно 1200 мг, от примерно 20 мг до примерно 800 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1800 мг, от примерно 100 мг до примерно 1600 мг, от примерно 100 мг до примерно 1400 мг, от примерно 100 мг до примерно 1200 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1800 мг, от примерно 400 мг до примерно 1600 мг, от примерно 400 мг до примерно 1400 мг, от примерно 400 мг до примерно 1200 мг или от примерно 400 мг до примерно 1000 мг.

[0078] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе примерно 0,25 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг, примерно 1 мг, примерно 1,25 мг, примерно

1,5 мг, примерно 1,75 мг, примерно 2 мг, примерно 2,25 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,75 мг, примерно 3 мг, примерно 3,25 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,75 мг, примерно 4 мг, примерно 4,25 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,75 мг, примерно 5 мг, примерно 5,25 мг, примерно 5,5 мг, примерно 5,75 мг, примерно 6 мг, примерно 6,25 мг, примерно 6,5 мг, примерно 6,75 мг, примерно 7 мг, примерно 7,25 мг, примерно 7,5 мг, примерно 7,75 мг, примерно 8 мг, примерно 8,25 мг, примерно 8,5 мг, примерно 8,75 мг, примерно 9 мг, примерно 9,25 мг, примерно 9,5 мг, примерно 9,75 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг, примерно 490 мг, примерно 500 мг, примерно 510 мг, примерно 520 мг, примерно 530 мг, примерно 540 мг, примерно 550 мг, примерно 560 мг, примерно 570 мг, примерно 580 мг, примерно 590 мг, примерно 600 мг, примерно 610 мг, примерно 620 мг, примерно 630 мг, примерно 640 мг, примерно 650 мг, примерно 660 мг, примерно 670 мг, примерно 680 мг, примерно 690 мг, примерно 700 мг, примерно 710 мг, примерно 720 мг, примерно 730 мг, примерно 740 мг, примерно 750 мг, примерно 760 мг, примерно 770 мг, примерно 780 мг, примерно 790 мг, примерно 800 мг, примерно 810 мг, примерно 820 мг, примерно 830 мг, примерно 840 мг, примерно 850 мг, примерно 860 мг, примерно 870 мг, примерно 880 мг, примерно 890 мг, примерно 900 мг, примерно 910 мг, примерно 920 мг, примерно 930 мг, примерно 940 мг, примерно 950 мг, примерно 960 мг, примерно 970 мг, примерно 980 мг, примерно 990 мг, примерно 1000 мг, примерно 1040 мг, примерно 1080 мг, примерно 1100 мг, примерно 1140 мг, примерно 1180 мг, примерно 1200 мг, примерно 1240 мг, примерно 1280 мг, примерно 1300 мг, примерно 1340 мг, примерно 1380 мг, примерно 1400 мг, примерно 1440 мг, примерно 1480 мг, примерно 1500 мг, примерно 1540 мг, примерно 1580 мг, примерно 1600 мг, примерно 1640 мг, примерно 1680 мг, примерно 1700 мг, примерно 1740 мг, примерно 1780 мг, примерно 1800 мг, примерно 1840 мг, примерно 1880 мг, примерно 1900 мг, примерно 1940 мг, примерно 1980 мг или примерно 2000 мг.

[0079] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в виде дозы на основе массы.

[0080] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе от примерно 0,003 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг

до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,9 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,8 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,7 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,6 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,4 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,3 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,2 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 20 мг/кг или от примерно 20 мг/кг до примерно 25 мг/кг.

[0081] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе примерно 0,003 мг/кг, примерно 0,004 мг/кг, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,006 мг/кг, примерно 0,007 мг/кг, примерно 0,008 мг/кг, примерно 0,009 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,03 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,06 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,08 мг/кг, примерно 0,09 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 0,8 мг/кг, примерно 0,9 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15,0 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 21 мг/кг, примерно 22 мг/кг, примерно 23 мг/кг, примерно 24 мг/кг или примерно 25 мг/кг.

[0082] В некоторых аспектах дозу вводят один раз примерно в неделю, один раз примерно в две недели, один раз примерно в три недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель или один раз примерно в двенадцать недель.

[0083] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего НСС, причем способ включает введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b)

антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0084] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, причем способ включает введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0085] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего метастатической НСС, причем способ включает введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0086] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего НСС, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0087] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирувание на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0093] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирувание на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0094] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего метастатической НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирувание на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0095] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирувание на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0096] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1,

CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирующее на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0097] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего метастатической НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и доменов CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирующее на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0098] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирующее на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0099] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирующее на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0100] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего метастатической НСС, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1,

CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдалось прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0101] В некоторых аспектах у пациента имеется микроваскулярная инвазия НСС.

[0102] В некоторых аспектах у пациента отсутствует микроваскулярная инвазия НСС.

[0103] В некоторых аспектах предшествующая терапия включает сорафениб, ленватиниб, регорафениб и/или кабозантиниб.

[0104] В некоторых аспектах пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию, пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию по поводу НСС, или НСС ранее не подвергали иммуноонкологической терапии.

[0105] В некоторых аспектах пациент имеет 5 или 6 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус А по шкале Чайлда-Пью, имеет 7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус В по шкале Чайлда-Пью, или имеет 10-15 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус D по шкале Чайлда-Пью.

[0106] В некоторых аспектах пациент имеет общий функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1, 2, 3 или 4.

[0107] В некоторых аспектах пациент имеет статус 0, А, В, С или D согласно Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC).

[0108] В некоторых аспектах НСС представляет собой вирусную НСС.

[0109] В некоторых аспектах НСС представляет собой невирусную НСС.

[0110] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, или примерно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

[0111] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по

меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, или примерно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0112] В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺клетки.

[0113] В некоторых аспектах (а) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 и SEQ ID NO:10, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16 и SEQ ID NO:17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

[0114] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:3 и 4, соответственно, а антитело против PD-1 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

[0115] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0116] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0117] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0118] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0119] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0120] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение пациенту дополнительного терапевтического агента. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент включает противоопухолевый агент. В некоторых аспектах

противоопухолевый агент включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0121] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы представляет собой сорафениб, ленватиниб, регорафениб, кабозантиниб, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, эрлотиниб, пемигатиниб, эверолимус, gefитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, темсиролимус или любую их комбинацию.

[0122] В некоторых аспектах антиангиогенный агент содержит ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF (VEGFR), фактор роста тромбоцитов (PDGF), рецептор PDGF (PDGFR), ангиопоэтин (Ang), рецепторную тирозинкиназу с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактор роста гепатоцитов (HGF), тирозинкиназу Met (с-MET), член А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерин 2 (MMRN2), белок теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор EGF (EGFR) или любую их комбинацию.

[0123] В некоторых аспектах антиангиогенный агент включает бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, мибетузумаб или любую их комбинацию.

[0124] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включает ингибитор пути белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1), ингибитор цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-доменного иммуноглобулинового супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии 1, родственной раковоэмбриональному антигену (CEACAM-1), ингибитор G-белок-сопряженного рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка преобладающие повторы гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного

иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0125] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

[0126] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0127] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0128] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0129] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0130] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

[0131] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включает ингибитор CTLA-4.

[0132] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0133] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

[0134] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0135] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0136] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, MK-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0137] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 включают в состав для внутривенного введения.

[0138] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включают в состав для внутривенного введения.

[0139] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 включают в отдельные составы. В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят перед антителом против LAG-3. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят перед

антителом против PD-1.

[0140] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 включают в один состав.

[0141] В некоторых аспектах антитело LAG-3 и антитело против PD-1 вводят одновременно.

[0142] В некоторых аспектах антитело LAG-3 и/или антитело против PD-1 вводят один раз примерно в неделю, один раз примерно в две недели, один раз примерно в три недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель или один раз примерно в двенадцать недель.

[0143] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят один раз в четыре недели.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0144] Настоящее описание относится к способу лечения человека, страдающего гепатоцеллюлярной карциномой (НСС), включающему введение пациенту антагониста LAG-3 (например, антитела против LAG-3). Некоторые аспекты настоящего описания относятся к способу лечения человека, страдающего НСС, где способ представляет собой терапию первой, второй или третьей линии, и/или у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость. Некоторые аспекты настоящего описания относятся к способу лечения человека, страдающего неоперабельной, прогрессирующей и/или метастатической НСС. Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения человека, страдающего НСС, причем способ включает введение пациенту антагониста LAG-3 и дополнительного терапевтического агента (например, ингибитора пути PD-1).

I. Термины

[0145] Для того чтобы настоящее описание можно было легче понять, сначала даны определения некоторых терминов. При использовании в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в настоящем описании, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения изложены по всей заявке.

[0146] Следует отметить, что термин «объект» относится к одному или более из этих объектов; например, понятно, что «последовательность нуклеотидов» представляет одну или более последовательностей нуклеотидов. Таким образом, термины «один или более» и «по меньшей мере один» могут использоваться в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0147] Термин «и/или», используемый в настоящем описании, следует понимать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе или без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В» в настоящем описании, подразумевает включение «А и В», «А или В», «А» (индивидуально) и «В» (индивидуально). Аналогично, подразумевается, что термин

«и/или», используемый в такой фразе, 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 (индивидуально); В (индивидуально); и С (индивидуально).

[0148] Понятно, что всякий раз, когда аспекты описаны в настоящем документе с использованием формулировки «содержащий», в противном случае также предоставляются аналогичные аспекты, описанные с использованием терминов «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0149] Термины «примерно» или «по существу состоящий из» относятся к значению или составу, которые находятся в допустимом диапазоне ошибок для конкретного значения или состава, как это определено специалистом в данной области, что будет частично зависеть от того, как значение или состав измеряется или определяется, т. е. от ограничения системы измерения. Например, «примерно» или «по существу состоящий из» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, «примерно» или «по существу состоящий из» может означать диапазон до 10% или 20% (т. е. $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, примерно 3 мг может включать любое число от 2,7 мг до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать до порядка величины или до 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или составы, если не указано иное, следует предполагать, что значение «примерно» или «по существу состоящий из» находится в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или состава.

[0150] Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон отношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его доли (например, одной десятой и одной сотой целого числа), если не указано иное.

[0151] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее описание. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press; и the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Press, предоставляют специалисту общий словарь многих терминов, используемых в настоящем описании.

[0152] Единицы, префиксы и символы обозначаются в форме, принятой *Système International de Unites (SI)*. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

[0153] Представленные в настоящем описании заголовки не являются ограничениями различных аспектов описания, которые могут быть получены путем

ссылки на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание в целом.

[0154] «Антагонист» должен включать, без ограничений, любую молекулу, способную блокировать, уменьшать или иным образом ограничивать взаимодействие или активность молекулы-мишени (например, LAG-3). В некоторых аспектах антагонист представляет собой антитело. В других аспектах антагонист представляет собой низкомолекулярное соединение. Термины «антагонист» и «ингибитор» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0155] «Антитело» (Ab) должно включать, без ограничения, гликопротеиновый иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой цепи (обозначаемую здесь как VH) и константную область тяжелой цепи (обозначаемую здесь как CH). Константная область тяжелой цепи включает три константных домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (обозначаемую здесь как VL) и константную область легкой цепи (обозначаемую здесь как CL). Константная область легкой цепи содержит один константный домен, CL. Области VH и VL могут быть далее подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), перемежающиеся областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL содержит три CDR и четыре FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Тяжелая цепь может иметь или не иметь C-концевой лизин. Если в настоящем описании не указано иное, аминокислоты в переменных областях пронумерованы с использованием системы нумерации Kabat, а аминокислоты в константных областях пронумерованы с использованием системы EU.

[0156] Иммуноглобулин может происходить из любого широко известного изотипа, включая, но не ограничиваясь этим, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), которые кодируются генами константной области тяжелой цепи. Термин «антитело» включает, например, как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или не являющиеся человеческими антитела; полностью синтетические антитела; одноцепочечные антитела; моноспецифические антитела; биспецифические антитела; и полиспецифические

антитела. Не являющееся человеческим антитело можно гуманизировать рекомбинантными способами для снижения его иммуногенности у человека. Если прямо не указано и в контексте не указано иное, термин «антитело» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов и включает одновалентный и двухвалентный фрагмент или часть, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, который связывается с цельным иммуноглобулином. Примеры «антигенсвязывающей части» или «антигенсвязывающего фрагмента» включают: (1) Fab-фрагмент (фрагмент расщепления папаином) или аналогичный одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, LC и CH1; (2) фрагмент F(ab')₂ (фрагмент расщепления пепсином) или аналогичный двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (3) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (4) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча; (5) фрагмент однодоменного антитела (dAb) (Ward et al., (1989) Nature 341:544-46), который состоит из домена VH; (6) би-однодоменное антитело, которое состоит из двух доменов VH, соединенных шарниром (антитела с двойной аффинностью с переориентацией (DART)); или (7) иммуноглобулин с двойным вариабельным доменом. Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с помощью рекомбинантных методов с помощью синтетического линкера, что позволяет сделать их единой белковой цепью, в которой области VL и VH объединяются в пары, образуя одновалентные молекулы (известные как одноцепочечные 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).

[0157] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, по существу не содержит антител, которые специфически не связываются с LAG-3). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы LAG-3 разных видов. Кроме того, выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

[0158] Термин «моноклональное антитело» («mAb») относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител однородного состава, т. е. молекулам антител, первичные последовательности которых по существу идентичны и которые проявляют одинаковую специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. mAb является примером выделенного антитела. mAb могут быть получены гибридомными, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в данной области.

[0159] «Человеческое» антитело (HuMAb) относится к антителу, имеющему вариабельные области, в которых как каркасная, так и CDR-области получены из

последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела по изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако термин «человеческое антитело», используемый в настоящем описании, не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были трансплантированы на человеческие каркасные последовательности. Термины «человеческие» антитела и «полностью человеческие» антитела используются как синонимы.

[0160] «Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR не являющегося человеческим антителом заменены соответствующими аминокислотами, полученными из иммуноглобулинов человека. В одном аспекте гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR были заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в пределах одной или более областей CDR не изменились. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы, если они не лишают антитело способности связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное» антитело сохраняет антигенную специфичность, сходную со специфичностью исходного антитела.

[0161] «Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области происходят от одного вида, а константные области происходят от другого вида, например к антителу, в котором переменные области происходят из мышинного антитела, а константные области происходят из человеческого антитела.

[0162] Антитело «против антигена» относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело против LAG-3 специфически связывается с LAG-3.

[0163] «LAG-3» относится к гену активации лимфоцитов-3. Термин «LAG-3» включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. Например, антитела, специфичные к человеческому белку LAG-3, могут в некоторых случаях быть перекрестно реактивны с белком LAG-3 другого вида, кроме человека. В других аспектах антитела, специфичные к человеческому белку LAG-3, могут быть полностью специфичными к человеческому белку LAG-3 и не проявлять перекрестной реактивности по видам или другим типам или могут быть перекрестно реактивны с LAG-3 некоторых других видов, но не всех других видов (например, перекрестно реактивны с обезьяньим LAG-3, но не с мышинным LAG-3). Термин «человеческий LAG-3» относится к человеческой последовательности LAG-3, такой как полная аминокислотная

последовательность человеческого LAG-3, имеющая номер доступа GenBank NP_002277. Термин «мышиный LAG-3» относится к мышинной последовательности LAG-3, такой как полная аминокислотная последовательность мышинного LAG-3, имеющая номер доступа GenBank NP_032505. LAG-3 также известен в данной области техники как, например, CD223. Последовательность LAG-3 человека может отличаться от последовательности LAG-3 человека с номером доступа GenBank No. NP_002277 за счет наличия, например, консервативных мутаций или мутаций в неконсервативных областях, и LAG-3 имеет по существу ту же биологическую функцию, что и человеческая LAG-3 с номером доступа GenBank No. NP_002277. Например, биологическая функция LAG-3 человека заключается в наличии эпитопа во внеклеточном домене LAG-3, который специфически связывается с антителом по настоящему изобретению, или биологическая функция LAG-3 человека заключается в связывании с молекулами МНС класса II.

[0164] Конкретная последовательность LAG-3 человека, как правило, по меньшей мере примерно на 90% идентична по аминокислотной последовательности с последовательностью LAG-3 человека с номером доступа GenBank NP_002277 и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют аминокислотную последовательность как человеческую по сравнению с аминокислотными последовательностями LAG-3 других видов (например, мыши). В некоторых случаях человеческий LAG-3 может быть по меньшей мере примерно на 95% или даже по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 99% или примерно на 100% идентичен по аминокислотной последовательности LAG-3 с номером доступа GenBank No. NP_002277. В некоторых аспектах последовательность LAG-3 человека будет иметь не более 10 аминокислотных отличий от последовательности LAG-3 с номером доступа GenBank No. NP_002277. В некоторых аспектах LAG-3 человека может отличаться не более чем на 5 или даже не более чем на 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от последовательности LAG-3 с номером доступа GenBank No. NP_002277.

[0165] «Белок 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1)» относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на предварительно активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Используемый в настоящем описании термин «PD-1» включает человеческий PD-1 (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полную последовательность hPD-1 можно найти под номером доступа GenBank. U64863. «PD-1» и «рецептор PD-1» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0166] «Антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4)» относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также называемыми B7-1 и B7-2, соответственно). Используемый в настоящем описании термин «CTLA-4» включает человеческий CTLA-4 (hCTLA-4),

варианты, изоформы и видовые гомологи hCTLA-4 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hCTLA-4. Полную последовательность hCTLA-4 можно найти под номером доступа GenBank AAB59385.

[0167] «Лиганд белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1)» представляет собой один из двух гликопротеиновых лигандов клеточной поверхности для PD-1 (другим является PD-L2), которые подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Используемый в настоящем описании термин «PD-L1» включает человеческий PD-L1 (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полную последовательность hPD-L1 можно найти под номером доступа GenBank Q9NZQ7.

[0168] «Лиганд белка запрограммированной клеточной смерти 2 (PD-L2)», используемый в настоящем описании, включает человеческий PD-L2 (hPD-L2), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L2, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L2. Полную последовательность hPD-L2 можно найти под номером доступа GenBank Q9BQ51.

[0169] Термин «пациент», используемый в настоящем описании, включает любого пациента, страдающего НСС (например, метастатической или неоперабельной НСС). Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0170] «Введение» относится к физическому введению терапевтического агента пациенту (например, композиции или состава, содержащего терапевтический агент) с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типичные способы введения включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные способы введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение», используемая в настоящем описании, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интратекальное, внутрилимфатическое, внутриочаговое, внутрикапсульное, интраорбитальное, внутрисердечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, транстрахеальное, подкожное, субкутикулярное, внутрисуставное, субкапсулярное, субарахноидальное, внутриспинальное, эпидуральное и интрастернальное введение и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых аспектах состав вводят непарентеральным путем, в некоторых аспектах - перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или чрезслизистый путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более длительных периодов времени.

[0171] Используемый в настоящем описании балл или статус по шкале Чайлда-Пью представляет собой меру тяжести заболевания печени у пациента, использующую пять клинических показателей заболевания печени (т. е. (1) общий билирубин, (2)

сывороточный альбумин, (3)) асциты, (4) печеночная энцефалопатия и (5) либо протромбиновое время, либо международное нормализованное отношение). Каждый показатель заболевания печени оценивается от 1 до 3 баллов, при этом 3 балла указывают на наиболее тяжелое заболевание, а общая сумма баллов варьируется от 5 до 15 баллов. Пациент с оценкой по шкале Чайлда-Пью 5-6 имеет статус А (или класса А) по шкале Чайлда-Пью, что указывает на нормальную или явно нормальную функцию печени. Пациент с оценкой по шкале Чайлда-Пью 7-9 имеет статус Чайлд-Пью В (или класс В), что указывает на повреждение печени от легкой до умеренной степени. И пациент с оценкой по шкале Чайлда-Пью 10-15 имеет статус С (или класс С) по шкале Чайлда-Пью, что указывает на серьезное повреждение печени.

[0172] Используемый в настоящем описании термин «Общий функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG PS)» представляет собой числовую шкалу, используемую для определения популяции пациентов, подлежащих изучению в исследовании, чтобы ее можно было единообразно воспроизвести среди врачей, которые вовлекают в исследование пациентов. ECOG PS использует стандартные критерии для измерения того, как заболевание влияет на повседневную жизнедеятельность пациента. Примеры определений для ECOG PS включают: «0» для пациента, который полностью активен и способен без ограничений выполнять все действия, предшествующие заболеванию; «1» для пациента, который ограничен в физических нагрузках, но может ходить и выполнять легкую или сидячую работу; «2» для пациента, который является амбулаторным и способен к самообслуживанию, бодрствует более 50% часов, но не может выполнять какую-либо работу; «3» для пациента, который способен только к ограниченному самообслуживанию и прикован к кровати или стулу более 50% часов бодрствования; и «4» для пациента, который полностью инвалид, не может заниматься самообслуживанием и полностью прикован к кровати или стулу.

[0173] Используемая в настоящем описании система стадирования рака печени в Барселонской клинике (BCLC) оценивает количество и размер опухолей в печени пациента, общий функциональный статус пациента (например, ECOG PS) и функцию печени пациента (например, оценка по шкале Чайлда-Пью). Примеры описаний стадий включают: «Стадия 0» указывает на очень раннюю стадию, соответствующую ECOG PS 0 и А по шкале Чайлда-Пью; «Стадии А и В» обозначают ранние и промежуточные стадии, соответственно, которые соответствуют ECOG PS 0 и либо А, либо В по шкале Чайлда-Пью, в зависимости от функции печени; «Стадия С» указывает на продвинутую стадию, соответствующую PS 1 или 2 и либо А, либо В по шкале Чайлда-Пью, в зависимости от функции печени; и «Стадия D» указывает на тяжелое поражение печени, соответствующее PS 3 или 4 и С по шкале Чайлда-Пью.

[0174] «Лечение» или «терапия» пациента относится к любому типу вмешательства или процесса, осуществляемого в отношении пациента, или к введению активного агента пациенту с целью обратить вспять, облегчить, улучшить, ингибировать, замедлить

прогрессирование, развитие, тяжесть или рецидив симптома, осложнения или состояния, или биохимических признаков, связанных с заболеванием. Критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) являются мерой эффективности лечения и представляют собой установленные правила, которые определяют, когда опухоли реагируют, стабилизируются или прогрессируют во время лечения. RECIST 1.1 - это текущее руководство по измерению солидных опухолей и определениям для объективной оценки изменения размера опухоли для использования в клинических исследованиях злокачественного новообразования у взрослых и детей.

[0175] Используемый в настоящем описании термин «эффективное лечение» относится к лечению, дающему благоприятный эффект, например ослабление по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства. Положительный эффект может проявляться в виде улучшения по сравнению с исходным уровнем, т. е. улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, сделанным до начала терапии в соответствии со способом. Благоприятный эффект может также проявляться в форме остановки, замедления, задержки или стабилизации опасного прогрессирования маркера солидной опухоли. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение может, например, уменьшать боль у пациента, уменьшать размер и/или количество поражений, может уменьшать или предотвращать метастазирование опухоли и/или может замедлять рост опухоли.

[0176] Термин «эффективное количество» относится к количеству агента, которое обеспечивает желаемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Этим результатом может быть уменьшение, улучшение, временное облегчение, ослабление, отсрочка и/или облегчение одного или более признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Что касается солидных опухолей, эффективное количество включает количество, достаточное для того, чтобы вызвать уменьшение опухоли и/или уменьшить скорость роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для задержки пролиферации других нежелательных клеток. В некоторых аспектах эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержки рецидива опухоли. Эффективное количество может вводиться посредством одного или более введений. Эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшать количество опухолевых клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, замедлять, в некоторой степени замедлять и может останавливать инфильтрацию опухолевых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (т. е. в некоторой степени замедлять и может останавливать метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или отсрочивать появление и/или рецидив опухоли; и/или (vii) до некоторой степени облегчать один или более симптомов, связанных со злокачественным новообразованием. В одном примере «эффективное количество» представляет собой количество антитела против LAG-3 индивидуально или количество антитела против LAG-3 и количество дополнительного терапевтического агента

(например, антитела против PD-1) в комбинации, клинически доказано, что они влияют на значительное уменьшение злокачественного новообразования или замедление прогрессирования злокачественного новообразования, такого как прогрессирующая солидная опухоль.

[0177] Используемые в настоящем описании термин «фиксированная доза» относится к дозе, которую вводят пациенту независимо от массы тела или площади поверхности тела (ППТ). Таким образом, фиксированная доза представлена не как доза в мг/кг, а скорее как абсолютное количество агента (например, количество в мкг или мг).

[0178] Использование термина «комбинация с фиксированной дозой» в отношении композиции по изобретению означает, что два или более различных ингибитора, как описано в настоящем документе (например, антитело против LAG-3 и антитело против PD-1) в одной композиции присутствуют в композиции в определенных (фиксированных) соотношениях друг к другу. В некоторых аспектах фиксированная доза основана на массе (например, мг) ингибиторов. В некоторых аспектах фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) ингибиторов. В некоторых аспектах соотношение составляет по меньшей мере примерно 1:1, примерно 1:2, примерно 1:3, примерно 1:4, примерно 1:5, примерно 1:6, примерно 1:7, примерно 1:8, примерно 1:9, примерно 1:10, примерно 1:15, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:120, примерно 1:140, примерно 1:160, примерно 1:180, примерно 1:200, примерно 200:1, примерно 180:1, примерно 160:1, примерно 140:1, примерно 120:1, примерно 100:1, примерно 90:1, примерно 80:1, примерно 70:1, примерно 60:1, примерно 50:1, примерно 40:1, примерно 30:1, примерно 20:1, примерно 15:1, примерно 10:1, примерно 9:1, примерно 8:1, примерно 7:1, примерно 6:1, примерно 5:1, примерно 4:1, примерно 3:1 или примерно 2:1 мг первого ингибитора к мг второго ингибитора. Например, соотношение 2:1 первого ингибитора и второго ингибитора может означать, что флакон может содержать примерно 480 мг первого ингибитора и 960 мг второго ингибитора, примерно 12 мг/мл первого ингибитора и 6 мг/мл второго ингибитора или примерно 100 мг/мл первого ингибитора и 50 мг/мл второго ингибитора.

[0179] Термин «доза на основе массы тела», используемый в настоящем описании, означает, что доза, вводимая пациенту, рассчитывается исходя из массы тела пациента.

[0180] «Интервал дозирования», используемый в настоящем описании, означает количество времени, которое проходит между несколькими дозами состава, раскрытого в настоящем описании, которые вводят пациенту. Таким образом, интервал дозирования может быть указан в виде диапазонов.

[0181] Используемый в настоящем описании термин «частота дозирования» относится к частоте введения доз состава, раскрытого в настоящем описании, в заданное время. Частота дозирования может быть указана как количество доз за заданное время, например, один раз в неделю или один раз в две недели и т. д.

[0182] Термины «примерно один раз в неделю», «один раз примерно в неделю»,

«один раз примерно в две недели» или любые другие подобные термины интервала дозирования, используемые в настоящем описании, означают приблизительное количество, а «примерно раз в неделю» или «один раз примерно в неделю» может включать раз в семь дней \pm два дня, т. е. от раза в пять дней до раза в девять дней. Таким образом, частота дозирования «один раз в неделю» может соответствовать одному разу в пять дней, в шесть дней, в семь дней, в восемь дней или в девять дней. «Один раз примерно в три недели» может включать раз в 21 день \pm 3 дня, то есть от раза в 25 дней до раза в 31 день. Аналогичные приближения применимы, например, к один раз примерно в две недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель и один раз примерно в двенадцать недель. В некоторых аспектах интервал дозирования один раз примерно в шесть недель или один раз примерно в 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 дозирования один раз примерно в шесть недель или один раз примерно в двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (например, в понедельник), а затем вводят следующую дозу в тот же день на шестой или двенадцатой неделе (т. е. в понедельник), соответственно.

[0183] «Нежелательное явление» (НЯ), как используется в настоящем описании, представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, ассоциированное с использованием медицинского лечения. Например, нежелательное явление может быть связано с активацией иммунной системы или размножением клеток иммунной системы (например, Т-клеток) в ответ на лечение. Медикаментозное лечение может иметь одно или более связанных НЯ, и каждое НЯ может иметь одинаковую или разную степень тяжести.

[0184] Термин «опухоль», используемый в настоящем описании, относится к любой массе ткани, которая возникает в результате избыточного роста или пролиферации клеток, либо доброкачественной (нераковой), либо злокачественной (раковой), включая предраковые поражения.

[0185] Термин «биологический образец», используемый в настоящем описании, относится к биологическому материалу, выделенному от пациента. Биологический образец может содержать любой биологический материал, пригодный для анализа, например, путем секвенирования нуклеиновых кислот в опухоли (или циркулирующих опухолевых клетках) и идентификации геномного изменения в секвенированных нуклеиновых кислотах. Биологическим образцом может быть любая подходящая биологическая ткань или жидкость, такая как, например, опухолевая ткань, кровь, плазма крови и сыворотка. Биологический образец может представлять собой образец

тестируемой ткани (например, образец ткани, содержащий опухолевые клетки и инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки). В одном аспекте образец представляет собой биоптат опухолевой ткани, например, опухолевой ткани, фиксированной формалином, залитой в парафин (FFPE), или свежемороженой опухолевой ткани или тому подобное. В другом аспекте биологический образец представляет собой жидкий биоптат, который, в некоторых аспектах, содержит одно или более из крови, сыворотки, плазмы, циркулирующих опухолевых клеток, экзоРНК, цоДНК и сцДНК.

[0186] Например, «противоопухолевый агент» способствует регрессии злокачественного новообразования у пациента. В предпочтительных аспектах терапевтически эффективное количество агента способствует регрессии злокачественного новообразования вплоть до элиминации злокачественного новообразования. «Стимулирование регрессии злокачественного новообразования» означает, что введение эффективного количества противоопухолевого агента, отдельно или в комбинации с другим агентом, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов болезни или предотвращению ухудшения или инвалидности из-за болезни. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности агента способствовать регрессии злокачественного новообразования у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на уровне клеток, органов и/или организма (неблагоприятные эффекты), возникающим в результате введения агента.

[0187] Например, для лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоопухолевого агента может ингибировать рост клеток или рост опухоли по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 60% или по меньшей мере примерно на 80% по сравнению с пациентами, не подвергавшимися лечению. В других аспектах изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение по меньшей мере примерно 20 дней, более предпочтительно по меньшей мере примерно 40 дней или по меньшей мере примерно 60 дней. Несмотря на эти измерения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств должна также учитывать особенности иммунного ответа.

[0188] Используемый в настоящем описании термин «иммуноонкологическая терапия» или «И-О» или «ИО» терапия относится к терапии, которая включает использование иммунного ответа для нацеливания и лечения опухоли у пациента. Как таковая, используемая в настоящем описании, ИО-терапия представляет собой тип противоопухолевой терапии. В некоторых аспектах ИО-терапия включает введение

антитела пациенту. В некоторых аспектах ИО- терапия включает введение пациенту иммунной клетки, например, Т-клетки, например, модифицированной Т-клетки, например, Т-клетки, модифицированной для экспрессии химерного антигенного рецептора или конкретного Т-клеточного рецептора. В некоторых аспектах ИО-терапия включает введение пациенту терапевтической вакцины. В некоторых аспектах ИО-терапия включает введение пациенту цитокина или хемокина. В некоторых аспектах ИО-терапия включает введение пациенту интерлейкина. В некоторых аспектах ИО-терапия включает введение пациенту интерферона. В некоторых аспектах ИО-терапия включает введение пациенту колониестимулирующего фактора.

[0189] «Иммунный ответ» относится к действию клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, клеток натуральных киллеров (NK), макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток и нейтрофилов) и растворимых макромолекул, продуцируемых любой из этих клеток или печени (включая антитела, цитокины и компоненты комплемента), что приводит к избирательному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или элиминации из организма позвоночного вторгшихся патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, опухолевых или другие аномальных клеток или, в случаях аутоиммунитета или патологического воспаления, здоровых человеческих клеток или тканей.

[0190] «Опухоль-инфильтрирующая воспалительная клетка» или «опухолеассоциированная воспалительная клетка» представляет собой любой тип клеток, которые обычно участвуют в воспалительной реакции у пациента и которые инфильтрируют опухолевую ткань. Такие клетки включают инфильтрирующие опухоль лимфоциты (ТЛ), макрофаги, моноциты, эозинофилы, гистиоциты и дендритные клетки.

[0191] Термин «LAG-3-положительный» или «положительный по экспрессии LAG-3», относящийся к экспрессии LAG-3, относится к опухолевой ткани (например, образцу тестируемой ткани), которая оценивается как экспрессирующая LAG-3 на основе пропорции (т. е., процента) иммунных клеток (например, инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, таких как CD8⁺ Т-клетки), экспрессирующих LAG-3 (например, экспрессия больше или равна 1%).

[0192] «LAG-3-отрицательный» или «отрицательный по экспрессии LAG-3» относится к опухолевой ткани (например, образцу тестируемой ткани), которая не оценивается как экспрессирующая LAG-3 (например, менее 1% экспрессии LAG-3).

[0193] Термин «PD-L1-положительный» или «положительный по экспрессии PD-L1», относящийся к экспрессии PD-L1 на клеточной поверхности, относится к опухолевой ткани (например, образцу тестируемой ткани), которая оценивается как экспрессирующая PD-L1 на основе пропорции (т. е. процента) опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1 (например, экспрессия больше или равна 1%).

[0194] Термин «PD-L1-отрицательный» или «отрицательный по экспрессии PD-L1» относится к опухолевой ткани (например, образцу тестируемой ткани), которая не оценивается как экспрессирующая PD-L1 (например, экспрессия менее 1%).

[0195] Различные аспекты изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

II. Методы описания

[0196] В настоящем описании предложены способы лечения человека, страдающего гепатоцеллюлярной карциномой (НСС), причем способы включают введение пациенту антагониста LAG-3 (например, антитела против LAG-3). Используемый в настоящем описании термин «НСС» является взаимозаменяемым с любым из терминов «рак печени», «печеночно-клеточная карцинома» и «гепатома».

[0197] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии (1Л).

[0198] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию второй линии (2Л).

[0199] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию третьей линии (3Л).

[0200] В некоторых аспектах у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость (например, стандартной лечебной терапии, включая стандартную лечебную терапию 1Л или 2Л). В некоторых аспектах предшествующая терапия и/или стандартная лечебная терапия включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент (например, агент, используемый в иммуно-онкологической терапии), агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор тоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию. В некоторых аспектах предшествующая терапия включает сорафениб (например, сорафениб тозилат, также известный как NEXAVAR®, который показан для лечения пациентов с неоперабельной НСС), ленватиниб (например, ленватиниб мезилат, также известный как LENVIMA®, который показан для терапии 1Л пациентов с неоперабельной НСС), регорафениб (например, STIVARGA®, который показан для лечения пациентов с НСС, ранее получавших сорафениб) и/или кабозантиниб (например, кабозантиниб S-малат, также известный как CABOMETYX®, который показан для лечения пациентов с НСС, ранее получавших сорафениб). В некоторых аспектах предшествующая терапия включает комбинацию антитела против PD-L1 (например, атезолизумаба, также известного как TECENTRIQ®) и антитела к VEGF (например, бевацизумаба, также известного как AVASTIN®). Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба показана для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической НСС, которые ранее не получали системную терапию. В некоторых аспектах предшествующая терапия включает антитело против VEGFR-2 (например, рамуцирумаб, также известный как CYRAMZA®, который показан в качестве монотерапии для лечения пациентов с НСС, у которых уровень альфа-фетопротеина составляет ≥ 400 нг/мл и которые ранее получали сорафениб). В некоторых аспектах предшествующая терапия представляет собой антитело против PD-1 (например,

ниволумаб, также известный как OPDIVO®, или пембролизумаб, также известный как KEYTRUDA®, каждый из которых показан в качестве отдельного агента для лечения пациентов с НСС, которые ранее получали сорафениб). В некоторых аспектах предшествующая терапия представляет собой комбинацию антитела против PD-1 (например, ниволумаб/OPDIVO®) в комбинации с антителом против CTLA-4 (например, ипилимумаб, также известный как YERVOY®). Комбинация ниволумаба и ипилимумаба показана для лечения пациентов, ранее получавших сорафениб.

[0201] В некоторых аспектах пациент ранее не проходил иммуноонкологическую (ИО) терапию. В некоторых аспектах пациент никогда не получал ИО-терапию, получал ИО-терапию по поводу злокачественного новообразования, отличного от НСС, или получал ИО-терапию по поводу предшествующей НСС, но не текущей НСС. В некоторых аспектах пациент ранее не получал ИО-терапию, пациент ранее не получал ИО-терапию по поводу НСС или НСС ранее не подвергалась лечению ИО-терапией. В некоторых аспектах предшествующая ИО-терапия представляет собой антитело. В некоторых аспектах антитело связывается с ингибитором контрольной точки. В некоторых аспектах предшествующая ИО-терапия представляет собой антитело против PD-1 и/или комбинацию антитела против PD-1 и антитела против CTLA-4.

[0202] В некоторых аспектах способ по настоящему изобретению увеличивает продолжительность выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), частоту объективных ответов (ЧОО), общую выживаемость (ОВ) или любую их комбинацию по сравнению со стандартной лечебной терапией и/или предшествующей терапией, такими как раскрытые в настоящем описании.

[0203] В некоторых аспектах способ по настоящему изобретению уменьшает размер опухоли, ингибирует рост опухоли, устраняет опухоль у пациента, предотвращает рецидив НСС, индуцирует ремиссию НСС, обеспечивает полный или частичный ответ или любую комбинацию из этого.

[0204] Большинство пациентов с НСС диагностируют на поздних стадиях с неблагоприятным прогнозом, например, из-за отсутствия распознаваемых симптомов на ранних стадиях, и при постановке диагноза имеется низкий процент операбельных НСС (Ren Z, et al., Anal. Cell. Pathol. (Amst.) (2020); Article ID 8157406). В некоторых аспектах НСС в способах настоящего описания является неоперабельной, прогрессирующей и/или метастатической. Заболевание на поздней стадии может включать микроваскулярную инвазию (MVI) НСС и/или внепеченочное распространение (EHS) НСС (Forner A, et al., Lancet (2018); 391(10127):1301-1314). «Микроваскулярная инвазия» НСС в данном контексте относится к опухолевому тромбу печеночной вены, опухолевому тромбу нижней полой вены, опухолевому тромбу воротной вены (Vp) Vp3/Vp4 (наличие опухолевого тромба в основном стволе воротной вены или ветви воротной вены контралатерально основной доли или ветвей воротной вены первого порядка). «Внепеченочное распространение» НСС, используемое в настоящем описании, относится к метастатическому заболеванию в лимфатических узлах или отдаленных участках вне

печени. В некоторых аспектах у пациента имеется микроваскулярная инвазия НСС и/или внепеченочное распространение НСС. В некоторых аспектах у пациента отсутствует микроваскулярная инвазия НСС и/или внепеченочное распространение НСС.

[0205] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение пациенту антагониста LAG-3 в зависимости от состояния здоровья пациента, функции печени и/или стадии рака. Состояние работоспособности, функцию печени и/или стадию рака можно указать с помощью любой одной или более систем, известных в данной области. В некоторых аспектах система представляет собой оценку или статус по шкале Чайлда-Пью, общий функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG PS) и/или стадирование рака по Барселонской системе (BCLC). В некоторых аспектах пациент имеет оценку по шкале Чайлда-Пью 5-6, 7-9 или 10-15. В некоторых аспектах пациент имеет статус А, В или С по шкале Чайлда-Пью. В некоторых аспектах пациент имеет оценку по шкале Чайлда-Пью 5-6 и/или имеет статус А по шкале Чайлда-Пью. В некоторых аспектах пациент имеет оценку по шкале Чайлда-Пью 7-9 и/или имеет статус В по шкале Чайлда-Пью. В некоторых аспектах пациент имеет 10-15 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или имеет статус С по шкале Чайлда-Пью. В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых аспектах пациент имеет статус BCLC 0, А, В, С или D. В некоторых аспектах пациент имеет PS ECOG 0, оценку по шкале Чайлда-Пью 5-6, оценку по шкале Чайлда-Пью А (или класс А) и/или стадию BCLC 0. В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS 0, оценку по шкале Чайлда-Пью 5 или 6, статус А по шкале Чайлда-Пью (или Класс А) и/или стадию BCLC А. В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS 0, оценку по шкале Чайлда-Пью 7-9, статус В (или класс В) по шкале Чайлда-Пью и/или стадию BCLC В. В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS 1 или 2, оценку по шкале Чайлда-Пью 5-6 или 7-9, статус А или В по шкале Чайлда-Пью (класс А или класс В) и/или стадию С по шкале BCLC. В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS 3 или 4, оценку по шкале Чайлда-Пью 10-15, статус С (или класс С) по шкале Чайлда-Пью и/или стадию D по шкале BCLC.

[0206] НСС часто связана с циррозом печени, возникающим в результате хронического воспаления, вызванного инфекцией (например, вирусным гепатитом), алкогольной болезнью печени или неалкогольной жировой болезнью печени. В странах Африки к югу от Сахары и Восточной Азии НСС часто ассоциируется с инфицированием вирусом гепатита В (HBV) и воздействием афлатоксина В1, в то время как в США, Европе и Японии инфицирование вирусом гепатита С (HCV) является основным фактором риска наряду с чрезмерное употребление алкоголя (Fogner A, см. выше). Коинфекция вируса иммунодефицита человека (HIV) с HBV и/или HCV также связана с быстрым прогрессированием заболевания печени и повышенным риском НСС (там же). Дополнительные данные связывают НСС с метаболическим синдромом, диабетом и ожирением у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (там же). Употребление табака было связано с повышенным риском НСС (там же). В некоторых аспектах НСС имеет этиологию, связанную с хроническим заболеванием печени,

хроническим воспалением печени, инфекцией, токсином, афлатоксином В1, алкогольным заболеванием печени, употреблением табака, метаболическим синдромом, диабетом, ожирением и/или неалкогольной жировой болезнью печени. В некоторых аспектах НСС представляет собой вирусную НСС (т. е. причиной НСС является вирусная инфекция). В некоторых аспектах НСС является невирусной НСС (т. е. причиной НСС является любая причина, отличная от вирусной инфекции). В некоторых аспектах пациент имеет инфекцию HBV. В некоторых аспектах пациент имеет инфекцию HCV. В некоторых аспектах пациент имеет инфекцию HBV и инфекцию HCV. В некоторых аспектах пациент имеет инфекцию HIV и инфекцию HBV и/или HCV. В некоторых аспектах пациент имеет алкогольное заболевание печени. В некоторых аспектах пациент имеет метаболический синдром, диабет и/или неалкогольную жировую болезнь печени.

[0207] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3 (т. е. опухолевая ткань пациента является LAG-3-положительной), и/или одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1 (т. е. опухолевая ткань пациента является PD-L1-положительной). В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 2%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 4%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 7%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или примерно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах более примерно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 5% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺клетки. В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 2%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 4%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 7%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или примерно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по

меньшей мере примерно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах более примерно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере примерно 5% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах любое из значений «по меньшей мере примерно X%» соответствует « $\geq X\%$ »).

[0208] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента не экспрессируют LAG-3 (т. е. опухолевая ткань пациента является LAG-3-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является LAG-3-отрицательной, когда LAG-3 экспрессируют менее примерно 1% иммунных клеток.

[0209] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента не экспрессируют PD-L1 (т. е. опухолевая ткань пациента является PD-L1-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является PD-L1-отрицательной, когда менее примерно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0210] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3 и/или PD-L1 в опухолевой ткани пациента определяют в образце тестируемой ткани. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани включает, но не ограничивается этим, любой клинически значимый образец ткани, такой как биоптат опухоли, пункционный биоптат, инцизионный биоптат, эксцизионный биоптат, операционный образец, аспират тонкой иглой или образец телесной жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитная жидкость, кистозная жидкость или моча. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани получен из первичной опухоли. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани получен из метастаза. В некоторых аспектах образцы исследуемой ткани взяты в различные моменты времени, например, до лечения, во время лечения и/или после лечения. В некоторых аспектах образцы тестируемой ткани взяты из разных мест организма пациента, например, из первичной опухоли и из метастаза.

[0211] В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой образец фиксированной ткани, залитый парафином. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой фиксированный формалином образец ткани, залитый парафином (FFPE). В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой образец свежей ткани (например, опухоли). В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой замороженный образец ткани. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой образец свежемороженой (FF) ткани (например, опухоли). В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой клетку, выделенную из жидкости. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани содержит циркулирующие опухолевые клетки (CTC). В некоторых аспектах образец тестируемой ткани содержит инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах образец тестируемой ткани содержит опухолевые клетки и инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах образец тестируемой ткани содержит циркулирующие лимфоциты. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой архивный образец ткани. В некоторых

аспектах образец тестируемой ткани представляет собой архивный образец ткани с известным диагнозом, лечением и/или исходом в анамнезе. В некоторых аспектах образец представляет собой блок ткани. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани представляет собой дисперсные клетки. В некоторых аспектах размер выборки составляет от примерно 1 клетки до примерно 1×10^6 клеток или более. В некоторых аспектах размер выборки составляет от примерно 1 клетки до примерно 1×10^5 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от примерно 1 до примерно 10000 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от примерно 1 до примерно 1000 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от примерно 1 до примерно 100 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от примерно 1 до примерно 10 клеток. В некоторых аспектах размер выборки представляет собой одну клетку.

[0212] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3 и/или PD-L1 оценивают путем проведения анализа для детектирования присутствия РНК LAG-3 и/или PD-L1, соответственно. В некоторых аспектах присутствие РНК LAG-3 и/или PD-L1 выявляют с помощью RT-PCR, гибридизации *in situ* или защиты от РНКазы.

[0213] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3 и/или PD-L1 оценивают путем проведения анализа для детектирования присутствия полипептида LAG-3 и/или PD-L1, соответственно. В некоторых аспектах присутствие полипептида LAG-3 и/или PD-L1 выявляют с помощью иммуногистохимии (ИНС), твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), визуализации *in vivo* или проточной цитометрии.

II.A. Антагонисты LAG-3

[0214] Антагонист LAG-3 для применения в способах по настоящему изобретению включает, но не ограничивается ими, агенты, связывающие LAG-3, и растворимые полипептиды LAG-3. Агенты, связывающие LAG-3, включают антитела, которые специфически связываются с LAG-3 (т. е. «антитело против LAG-3»). Термин «антагонист LAG-3», используемый в настоящем описании, взаимозаменяем с термином «ингибитор LAG-3».

[0215] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0216] Антитела, которые связываются с LAG-3, описаны, например, в Международной публикации No. WO/2015/042246 и в публикации США No. 2014/0093511 и 2011/0150892, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

[0217] Пример антитела против LAG-3, используемое в настоящем описании, представляет собой 25F7 (описано в публикации США № 2011/0150892). Дополнительным примером антитела против LAG-3, используемого в настоящем описании, является BMS-986016 (релатлимаб). В некоторых аспектах антитело против LAG-3, используемое в настоящем описании, перекрестно конкурирует с 25F7 или BMS-986016. В некоторых аспектах антитело против LAG-3, используемое в настоящем описании, связывается с тем же эпитопом, что и 25F7 или BMS-986016. В некоторых

аспектах антитело против LAG-3 содержит шесть CDR 25F7 или BMS-986016.

[0218] Другие известные в данной области техники антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах настоящего описания, включают IMP731 (H5L7BW), описанное в US 2011/007023, МК-4280 (28G-10, фавезелимаб), описанный в WO 2016028672, и в Публикации США №2020/0055938, REGN3767 (фианлимаб), описанное Burova E, et al., J. Immunother. Cancer (2016);4(Supp. 1):P195 и в Патенте США № 10358495, гуманизованное BAP050, описанное в WO2017/019894, GSK2831781, IMP-701 (LAG-525; иерамилимаб), описанное в Патенте США № 10711060 и в публикации США № 2020/0172617, aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017 и AGEN1746. Эти и другие антитела против LAG-3, используемые в заявленном изобретении, можно найти, например, в: US 10188730, WO 2016/028672, WO 2017/106129, WO2017/062888, WO2009/044273, WO2018/069500, WO2016/126858., WO2014/179664, WO2016/200782, WO2015/200119, WO2017/019846, WO2017/198741, WO2017/220555, WO2017/220569, WO2018/071500, WO2017/015560, WO2017/025498, WO2017/087589, WO2017/087901, WO2018/083087, WO2017/149143, WO2017/219995, US2017/0260271, WO2017/086367, WO2017/086419, WO2018/034227, WO2018/185046, WO2018/185043, WO2018/217940, WO19/011306, WO2018/208868, WO2014/140180, WO2018/201096, WO2018/204374 и WO2019/018730. Содержание каждой из этих ссылок включено посредством ссылки в полном объеме.

[0219] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах настоящего описания, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с LAG-3 человека и перекрестно конкурируют за связывание с LAG-3 человека с любым антителом против LAG-3, раскрытым в настоящем описании, например, с релатлимабом. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител против LAG-3, описанных в настоящем документе, например, релатлимаб.

[0220] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с человеческим LAG-3 или связываются с той же областью эпитопа, что и любое антитело против LAG-3, раскрытое в настоящем документе, например, релатлимаб, 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.

[0221] Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этой конкретной областью эпитопа. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, очень

похожие на свойства эталонного антитела, например, релатлимаба, благодаря их связыванию с одной и той же областью эпитопа. Перекрестно-конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основе их способности к перекрестной конкуренции в стандартных анализах связывания, таких как анализ Вiascore, анализы ИФА или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0222] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах настоящего описания, также включают антигенсвязывающие части любого из указанных выше полноразмерных антител. Было убедительно показано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела.

[0223] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

[0224] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой антитело с двойной аффинностью и переориентацией (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0225] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой Фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0226] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), IMP731 (H5L7BW), MK-4280 (28G-10, фавезелимаб), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизованный BAP050, IMP-701 (LAG -525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0227] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой релатлимаб.

[0228] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4.

[0229] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:5; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:6; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:7; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:8; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:9; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:10.

[0230] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело

против LAG-3, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.

[0231] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

[0232] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно.

[0233] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой REGN3767 (фианлимаб). В некоторых аспектах фианлимаб вводят внутривенно в дозе примерно 1 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 10 мг/кг или примерно 20 мг/кг один раз примерно в 3 недели.

[0234] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:25, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:26.

[0235] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:27; (b) CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:28; (c) CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:29; (d) CDR1 переменной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:30; (e) CDR2 переменной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:31; и (f) CDR3 переменной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:32.

[0236] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 25 и 26, соответственно.

[0237] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 23 и 24, соответственно.

[0238] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой LAG525 (иерамилимаб). В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг или примерно 1300 мг один раз примерно в 2, 3 или 4 недели.

[0239] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:47, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:49.

[0240] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело

против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:48, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:50.

[0241] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:51; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:52; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:53; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:54; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:55; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:56.

[0242] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 47 и 49, соответственно.

[0243] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 48 и 50, соответственно.

[0244] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 43 и 45, соответственно.

[0245] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 44 и 46, соответственно.

[0246] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой МК4280. В некоторых аспектах МК4280 вводят внутривенно в дозе примерно 7 мг, 21 мг, 70 мг, 210 мг или 700 мг один раз примерно в 3 недели.

[0247] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:69, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:70.

[0248] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:71; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:72; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:73; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:74; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:75; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:76.

[0249] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело

против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно.

[0250] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно.

[0251] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид, например слитый белок, содержащий внеклеточную часть LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид LAG-3-Fc, способный связываться с МНС класса II. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или примерно 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO:22. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полужизни. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент ПАСилирования, фрагмент ГЭЖилирования, XTEN, фрагмент ПЭЖилирования, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа), см., например, Brignone C. et al., *J. Immunol.* (2007 г.); 179:4202-4211 и WO 2009/044273.

[0252] В некоторых аспектах для определения экспрессии LAG-3 используют антитело против LAG-3. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 выбирают по его способности связываться с LAG-3 в образцах ткани, фиксированных формалином и залитых парафином (FFPE). В некоторых аспектах антитело против LAG-3 способно связываться с LAG-3 в замороженных тканях. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 способно различать связанные с мембраной, цитоплазматические и/или растворимые формы LAG-3.

[0253] В некоторых аспектах антитело против LAG-3, подходящее для анализа, детектирования и/или количественного определения экспрессии LAG-3 в соответствии с раскрытыми в настоящем описании способами, представляет собой моноклональное антитело 17B4 IgG1 мыши против LAG-3 человека. См., например, Matsuzaki, J et al., *PNAS* (2010); 107:7875.

[0254] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 включают в состав для внутривенного введения.

[0255] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят фиксированной дозой.

[0256] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе по меньшей мере от

примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 21 мг/кг, примерно 22 мг/кг, примерно 23 мг/кг, примерно 24 мг/кг или примерно 25 мг/кг.

[0261] В некоторых аспектах дозу вводят один раз примерно в неделю, один раз примерно в две недели, один раз примерно в три недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель или один раз примерно в двенадцать недель.

[0262] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как описано в настоящем документе, вводят в виде монотерапии, то есть антагонист LAG-3 не вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

[0263] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как описано в настоящем документе, вводят в виде комбинированной терапии, то есть антагонист LAG-3 вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

II.B. Дополнительные терапевтические агенты и Терапии

[0264] В некоторых аспектах способы настоящего описания дополнительно включают введение пациенту дополнительного терапевтического агента и/или противоопухолевой терапии.

[0265] Дополнительная противоопухолевая терапия может включать любую известную в данной области терапию для лечения опухоли у пациента и/или любую стандартную терапию, раскрытую в настоящем описании. В некоторых аспектах дополнительная противоопухолевая терапия включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию или любую их комбинацию. В некоторых аспектах дополнительная противоопухолевая терапия включает химиотерапию, включая любой химиотерапевтический агент, раскрытый в настоящем описании. В некоторых аспектах химиотерапия включает двухкомпонентную химиотерапию на основе платины.

[0266] В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент включает противоопухолевый агент. В некоторых аспектах противоопухолевый агент включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0267] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы включает сорафениб (например, тозилат сорафениба, также известный как NEXAVAR®), ленватиниб (например, мезилат ленватиниба, также известный как LENVIMA®), регорафениб (например, STIVARGA®), кабозантиниб (например, кабозантиниб). S-малат, также

известный как CABOMETYX®), сунитиниб (например, сунитиниб малат, также известный как SUTENT®), бриваниб, линифаниб, эрлотиниб (например, гидрохлорид эрлотиниба, также известный как TARCEVA®), пемигатиниб (также известный как PEMAZYRETМ), эверолимус (также известный как AFINITOR® или ZORTRESS®), гефитиниб (IRESSA®), иматиниб (например, мезилат иматиниба), лапатиниб (например, дитозилат лапатиниба, также известный как TYKERB®), нилотиниб (например, гидрохлорид ниолтиниба, также известный как как TASIGNA®), пазопаниб (например, гидрохлорид пазопаниба, также известный как VOTRIENT®), темсиролимус (также известный как TORISEL®) или любую их комбинацию.

[0268] В некоторых аспектах антиангиогенный агент содержит ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF (VEGFR), фактор роста тромбоцитов (PDGF), рецептор PDGF (PDGFR), ангиопоэтин (Ang), рецепторную тирозинкиназу с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактор роста гепатоцитов (HGF), тирозинкиназу Met (с-MET), член А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерин 2 (MMRN2), белок теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор EGF (EGFR) или любую их комбинацию. В некоторых аспектах антиангиогенный агент включает бевацизумаб (также известный как AVASTIN®), рамуцирумаб (также известный как CYRAMZA®), афлиберцепт (также известный как EYLEA® или ZALTRAP®), танибирумаб, оларатумаб (также известный как LARTRUVO™), несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, мибетузумаб или любую их комбинацию.

[0269] В некоторых аспектах стимулятор контрольной точки содержит агонист В7-1, В7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, индуцируемый т-клеточный ко-стимулятор (ICOS), ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, рецептор смерти 3 (DR3), CD28H или любую их комбинацию.

[0270] В некоторых аспектах химиотерапевтический агент включает алкилирующий агент, антимаболит, противоопухолевый антибиотик, ингибитор митоза, гормон или модулятор гормона, ингибитор протеинтирозинкиназы, ингибитор эпидермального фактора роста, ингибитор протеасом, другой неопластический агент или любую их комбинацию.

[0271] В некоторых аспектах иммунотерапевтический агент содержит антитело, которое специфично к ICOS, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), NKG2A, CD27, CD96, GITR, медиатору проникновения вируса герпеса (HVEM), PD-1, PD-L1, CTLA-4, BTLA, TIM-3, A2aR, лектиноподобному рецептору G1 клеток-киллеров (KLRG-1), рецептору натуральных клеток-киллеров 2B4 (CD244), CD160, TIGIT, VISTA, KIR, TGFβ, IL-10, IL-8, В7-Н4, лиганду Fas, CSF1R, CXCR4, мезотелину, CEACAM-1, CD52, HER2, MICA, MICB или любую их комбинацию.

[0272] В некоторых аспектах агент на основе платины включает цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин, триплатин (например, тетранитрат триплатина), липоплатин, фенантриплатин или любую их комбинацию.

[0273] В некоторых аспектах алкилирующий агент включает альтретамин, бендамустин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, оксалиплатин, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, тиотепа или любую их комбинацию.

[0274] В некоторых аспектах таксан включает паклитаксел, паклитаксел, связанный с альбумином, доцетаксел, кабазитаксел или любую их комбинацию.

[0275] В некоторых аспектах нуклеозидный аналог включает цитарабин, гемцитабин, ламивудин, энтекавир, телбивудин или любую их комбинацию.

[0276] В некоторых аспектах антиметаболит включает капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, флоксуридин, флударабин, фторурацил, гемцитабин, меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед, пентостатин, пралатрексад, тиогуанин или любую их комбинацию.

[0277] В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы включает этопозид, митоксантрон, доксорубицин, иринотекан, топотекан, камптотецин или любую их комбинацию.

[0278] В некоторых аспектах антрациклин представляет собой доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин или любую их комбинацию.

[0279] В некоторых аспектах алкалоид барвинка представляет собой винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, винкаминол, винеридин, винбурнин или любую их комбинацию.

II.B.1. Ингибиторы контрольных точек

[0280] В некоторых аспектах противоопухолевый агент, который вводят в качестве дополнительного терапевтического агента в способах настоящего изобретения, представляет собой ингибитор контрольной точки.

[0281] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включает ингибитор пути белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1), ингибитор цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-доменного иммуноглобулинового супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка

(GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии 1, родственной раковоэмбриональному антигену (CEACAM-1), ингибитор G-белок-сопряженного рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка преобладающие повторы гликопротеина A (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0282] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки включают в состав для внутривенного введения.

[0283] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки включают в отдельные составы. В некоторых аспектах каждый ингибитор контрольной точки включают в отдельный состав, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки. В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят перед антагонистом LAG-3. В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят перед ингибитором контрольной точки.

[0284] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки включают в один состав. В некоторых аспектах два или более ингибитора контрольной точки включают в один состав, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

[0285] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки вводят одновременно.

[0286] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят фиксированной дозой.

[0287] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе по меньшей мере от примерно 0,25 мг до примерно 2000 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1600 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1200 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 800 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 400 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 100 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 40 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 30 мг, от примерно 0,25 мг до от примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 2000 мг, от примерно 20 мг до примерно 1600 мг, от примерно 20 мг до примерно 1200 мг, от примерно 20 мг до примерно 800 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1800 мг, от примерно 100 мг до примерно 1600 мг, от примерно 100 мг до примерно 1400 мг, от примерно 100 мг до примерно 1200 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1800 мг, от примерно 400 мг до примерно 1600 мг, примерно 400 мг до примерно 1400 мг, от примерно 400 мг до примерно 1200 мг или от примерно 400 мг до примерно 1000 мг.

[0288] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе примерно

0,25 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг, примерно 1 мг, примерно 1,25 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,75 мг, примерно 2 мг, примерно 2,25 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,75 мг, примерно 3 мг, примерно 3,25 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,75 мг, примерно 4 мг, примерно 4,25 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,75 мг, примерно 5 мг, примерно 5,25 мг, примерно 5,5 мг, примерно 5,75 мг, примерно 6 мг, примерно 6,25 мг, примерно 6,5 мг, примерно 6,75 мг, примерно 7 мг, примерно 7,25 мг, примерно 7,5 мг, примерно 7,75 мг, примерно 8 мг, примерно 8,25 мг, примерно 8,5 мг, примерно 8,75 мг, примерно 9 мг, примерно 9,25 мг, примерно 9,5 мг, примерно 9,75 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг, примерно 490 мг, примерно 500 мг, примерно 510 мг, примерно 520 мг, примерно 530 мг, примерно 540 мг, примерно 550 мг, примерно 560 мг, примерно 570 мг, примерно 580 мг, примерно 590 мг, примерно 600 мг, примерно 610 мг, примерно 620 мг, примерно 630 мг, примерно 640 мг, примерно 650 мг, примерно 660 мг, примерно 670 мг, примерно 680 мг, примерно 690 мг, примерно 700 мг, примерно 710 мг, примерно 720 мг, примерно 730 мг, примерно 740 мг, примерно 750 мг, примерно 760 мг, примерно 770 мг, примерно 780 мг, примерно 790 мг, примерно 800 мг, примерно 810 мг, примерно 820 мг, примерно 830 мг, примерно 840 мг, примерно 850 мг, примерно 860 мг, примерно 870 мг, примерно 880 мг, примерно 890 мг, примерно 900 мг, примерно 910 мг, примерно 920 мг, примерно 930 мг, примерно 940 мг, примерно 950 мг, примерно 960 мг, примерно 970 мг, примерно 980 мг, примерно 990 мг, примерно 1000 мг, примерно 1040 мг, примерно 1080 мг, примерно 1100 мг, примерно 1140 мг, примерно 1180 мг, примерно 1200 мг, примерно 1240 мг, примерно 1280 мг, примерно 1300 мг, примерно 1340 мг, примерно 1380 мг, примерно 1400 мг, примерно 1440 мг, примерно 1480 мг, примерно 1500 мг, примерно 1540 мг, примерно 1580 мг, примерно 1600 мг, примерно 1640 мг, примерно 1680 мг, примерно 1700 мг, примерно 1740 мг, примерно 1780 мг, примерно 1800 мг, примерно 1840 мг, примерно 1880 мг, примерно 1900 мг, примерно 1940 мг, примерно 1980 мг или примерно 2000 мг.

[0289] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в виде дозы на основе массы.

[0290] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе от примерно 0,003 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до

примерно 10 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,9 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,8 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,7 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,6 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,4 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,3 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,2 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 20 мг/кг или от примерно 20 мг/кг до примерно 25 мг/кг.

[0291] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе примерно 0,003 мг/кг, примерно 0,004 мг/кг, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,006 мг/кг, примерно 0,007 мг/кг, примерно 0,008 мг/кг, примерно 0,009 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,03 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,06 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,08 мг/кг, примерно 0,09 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 0,8 мг/кг, примерно 0,9 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15,0 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 21 мг/кг, примерно 22 мг/кг, примерно 23 мг/кг, примерно 24 мг/кг или примерно 25 мг/кг.

[0292] В некоторых аспектах дозу ингибитора контрольной точки вводят один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в семь недель, один раз в восемь недель, один раз в девять недель, один раз в десять недель, один раз в одиннадцать недель или один раз в двенадцать недель.

[0293] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольной точки вводят в постоянном количестве.

[0294] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольной точки вводят в различном количестве. Например, в некоторых аспектах поддерживающая (или последующая) доза антагониста LAG-3 и/или ингибитора

контрольной точки может быть выше или такой же, как нагрузочная доза, которую вводят первой. В некоторых аспектах поддерживающая доза антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольной точки может быть ниже или такой же, как нагрузочная доза.

II.B.1.a. Ингибиторы пути PD-1

[0295] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки для применения в способах настоящего изобретению включает ингибитор пути PD-1.

[0296] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1.

[0297] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой низкомолекулярное соединение.

[0298] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой милламолекулу.

[0299] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой макроциклический пептид.

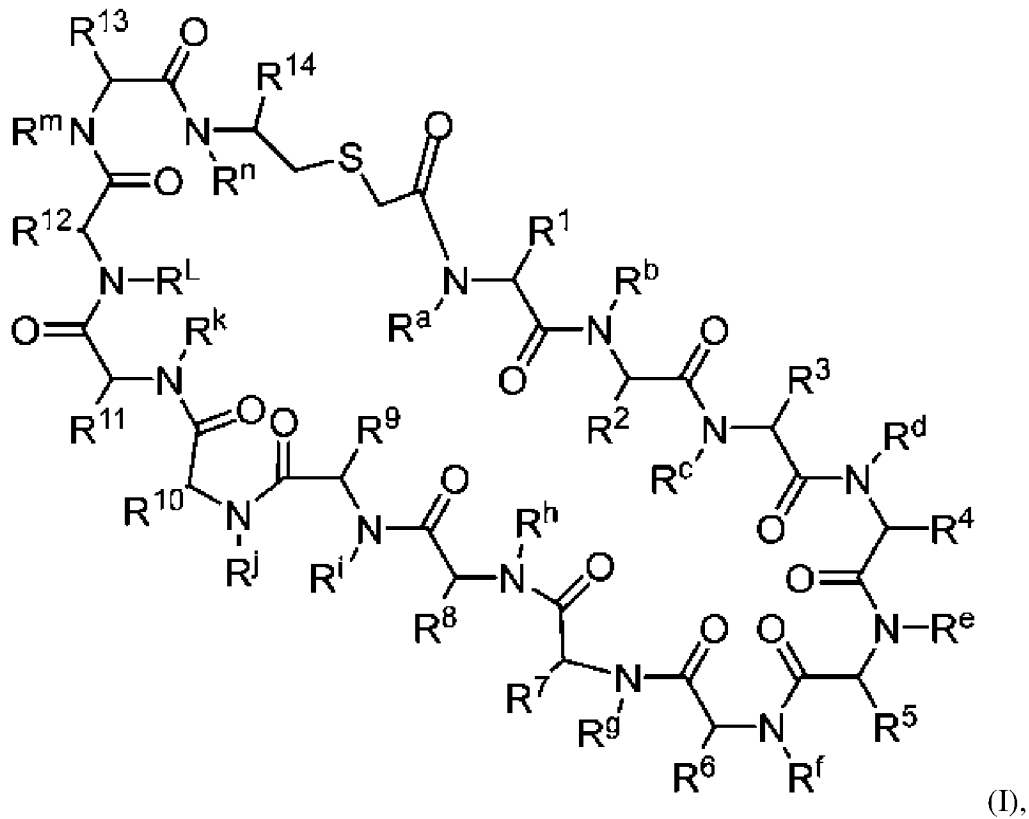
[0303] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой BMS-986189.

[0301] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 представляет собой ингибитор, раскрытый в Международной публикации № WO 2014/151634, которая включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

[0302] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 представляет собой INCMGA00012 (Insight Pharmaceuticals).

[0303] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 содержит комбинацию раскрытого в настоящем описании антитела против PD-1 и низкомолекулярного ингибитора PD-1.

[0304] В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 содержит милламолекулу, имеющую формулу, представленную формулой (I):



где R^1 - R^{13} представляют собой боковые цепи аминокислот, R^a - R^n представляют собой водород, метил или образуют кольцо с вицинальной группой R, а R^{14} представляет собой $-C(O)NHR^{15}$, где R^{15} представляет собой водород, или остаток глицина, необязательно замещенный дополнительными остатками глицина и/или хвостами, которые могут улучшить фармакокинетические свойства. В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 содержит соединение, раскрытое в Международной публикации № WO 2014/151634, которая включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 содержит соединение, раскрытое в Международной публикации № WO2016/039749, WO2016/149351, WO2016/077518, WO2016/100285, WO2016/100608, WO2016/126646, WO2016/057624, WO2017/151830, WO2017/176608, WO2018/085750, WO2018/237153, или WO2019/070643, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

[0305] В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 включает низкомолекулярный ингибитор PD-L1, раскрытый в Международной публикации № WO2015/034820, WO2015/160641, WO2018/044963, WO2017/066227, WO2018/009505, WO2018/183171, WO2018/118848, WO2019/147662 или WO2019/169123, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

[0306] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит фрагмент,

продлевающий период полужизни. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент ПАСилирования, фрагмент ГЭЖилирования, ХТЕН, фрагмент ПЭЖилирования, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224 (см., например, US 2013/0017199).

[0307] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

II.B.1.a.i. Антитела против PD-1

[0308] Антитела против PD-1, известные в данной области, могут быть использованы в способах настоящего описания. Различные человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, были раскрыты в Патенте США № 8008449. Человеческие антитела против PD-1, раскрытые в Патенте США № 8008449, как было продемонстрировано, проявляют одну или более из следующих характеристик: (a) связывание с PD-1 человека с $KD 1 \times 10^{-7}$ M или менее, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) по существу не связываются с человеческим CD28, CTLA-4 или ICOS; (c) увеличивают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR); (d) увеличивают продукции интерферона- γ в анализе MLR; (e) увеличивают 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 антиген-специфические ответы памяти; (i) стимулируют гуморальный ответ; и (j) ингибируют рост опухолевых клеток *in vivo*. Антитела против PD-1, используемые в настоящем описании, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и проявляют по меньшей мере одну характеристику, а в некоторых аспектах по меньшей мере пять из предыдущих характеристик.

[0309] Другие моноклональные антитела против PD-1, которые можно использовать в способах настоящего описания, описаны, например, в патентах США № 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, в публикациях США № 2016/0272708 и публикациях PCT № WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540, каждая из которых включена посредством ссылки в полном объеме.

[0310] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах настоящего описания, включают ниволумаб (также известно как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаб (Merck; также известно как KEYTRUDA®,

ламбролизумаб и МК-3475; см. WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; также известно как спартализумаб; см. WO 2015/112900 и патент США № 9683048), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известно как AMP-514; см. WO 2012/145493), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical; также известно как ANB011 или достарлимаб; см. WO 2014/179664), цемиплимаб (Regeneron; также известно как LIBTAYO® или REGN-2810; см. WO 2015/112800 и патент США № 9987500), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; также известно как торипалимаб; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), PF-06801591 (Pfizer; также известно как сасанлимаб; US 2016/0159905), BGB-A317 (Beigene; также известно как тислелизумаб; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), BI 754091. (Boehringer Ingelheim; см. Zettl M et al., Cancer. Res. (2018);78(13 Suppl):Abstract 4558), INCSHR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine; также известно как SHR-1210 или камрелизумаб; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; также известно 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)), IBI308 (Innovent; также известно как синтилимаб; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, и WO 2017/133540) и SSI-361 (Lyvgen Biopharma Holdings Limited, US 2018/0346569).

[0311] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах настоящего описания, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека с любым антителом против PD-1, раскрытым в настоящем документе, например, ниволумабом (см., например, Патент США № 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). В некоторых аспектах антитело против PD-1 связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител против PD-1, описанных в настоящем документе, например, ниволумаб.

[0312] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека или связываются с той же областью эпитопа, что и любое антитело против PD-1, раскрытое в настоящем документе, например, 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.

[0313] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах настоящего описания, также включают антигенсвязывающие части любого из указанных выше полноразмерных антител.

[0314] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах настоящего описания, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибируют иммуносупрессивное действие сигнального пути PD-1. В любой из

композиций или способов, раскрытых в настоящем описании, «антитело» против PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с рецептором PD-1 и проявляет функциональные свойства, сходные со свойствами цельных антител в отношении ингибирования связывания лиганда и положительной регуляции иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

[0315] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0318] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0317] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IB1308, SSI-361 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0318] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое ингибирующее антитело IgG4-типа (S228P) против PD-1, иммунной контрольной точки, которое избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя отрицательную регуляцию противоопухолевых функций Т-клеток (Патент США № 8008449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

[0319] В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе примерно 240 мг один раз примерно в 2 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе примерно 240 мг один раз примерно в 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе примерно 360 мг один раз примерно в 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе примерно 480 мг один раз примерно в 4 недели.

[0320] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14.

[0321] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:15; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:16; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:17; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:18; (e) CDR2 варибельной

области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:19; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:20.

[0322] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0323] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0324] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают комбинацию релатлимаба и ниволумаба.

[0325] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и CDR1, CDR2 и домены CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14.

[0326] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 и SEQ ID NO:10, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16 и SEQ ID NO:17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

[0327] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

[0328] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0329] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и (b) антитело против PD-1,

содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0330] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 (S228P), направленное против рецептора PD-1 клеточной поверхности клеток человека. Пембролизумаб описан, например, в Патенте США № 8354509 и 8900587.

[0331] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе примерно 200 мг один раз примерно в 2 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе примерно 200 мг один раз примерно в 3 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе примерно 400 мг один раз примерно в 4 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе примерно 400 мг один раз примерно в 6 недель. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе примерно 300 мг один раз примерно в 4-5 недель.

[0332] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:79, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:80.

[0333] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:81; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:82; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:83; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:84; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:85; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:86.

[0334] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

[0335] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

[0336] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают комбинацию фавезелимаба и пембролизумаба.

[0337] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:69, и CDR1, CDR2 и домены CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:70; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной

области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:79, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:80.

[0338] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:72. и SEQ ID NO:73, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:75 и SEQ ID NO:76, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:82 и SEQ ID NO:83, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:85 и SEQ ID NO:86, соответственно.

[0339] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

[0340] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

[0341] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб (REGN2810). Цемиплимаб описан, например, в WO 2015/112800 и патенте США № 9987500.

[0342] В некоторых аспектах цемиплимаб вводят внутривенно в дозе примерно 3 мг/кг или примерно 350 мг один раз примерно в 3 недели.

[0343] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:35, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:36.

[0344] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:37; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:38; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:39; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:40; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:41; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:42.

[0345] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело

против PD-1, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 35 и 36, соответственно.

[0346] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 33 и 34, соответственно.

[0347] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают комбинацию фианлимаба и цемиплимаба.

[0348] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:25, и CDR1, CDR2 и домены CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:26; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:35, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:36.

[0349] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28 и SEQ ID NO:29, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 и SEQ ID NO:32, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 и SEQ ID NO:39, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41 и SEQ ID NO:42, соответственно.

[0350] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 25 и 26, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности SEQ ID NO: 35 и 36, соответственно.

[0351] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 23 и 24, соответственно, и (b) антитело против PD. Антитело-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 33 и 34, соответственно.

[0352] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб (PDR001). Спартализумаб описан, например, в WO 2015/112900 и в Патенте США No. 9683048.

[0353] В некоторых аспектах спартализумаб вводят внутривенно в дозе примерно 300 мг один раз примерно в 3 недели или 400 мг один раз примерно в 4 недели.

[0354] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело

против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:60.

[0355] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:61; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:62; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:63; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:64; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:65; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:66.

[0356] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно.

[0357] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0358] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают комбинацию иерамилимаба и спартализумаба. В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе примерно 400 мг один раз примерно в три недели, а спартализумаб вводят внутривенно в дозе примерно 300 мг один раз примерно в 3 недели. В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе примерно 600 мг один раз примерно в четыре недели, а спартализумаб вводят внутривенно в дозе примерно 400 мг один раз примерно в 4 недели.

[0359] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:47, и CDR1, CDR2 и домены CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:49; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:60.

[0360] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:48, и CDR1, CDR2 и домены CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:50; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:60.

[0361] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52 и SEQ ID NO:53, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55 и SEQ ID NO:56, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:62 и SEQ ID NO:63, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65 и SEQ ID NO:66, соответственно.

[0362] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 47 и 49, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно.

[0363] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 48 и 50, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно.

[0364] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 43 и 45, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0365] В некоторых аспектах способы настоящего описания включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 44 и 46, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0366] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту: (a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0367] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту: (a) антитела против LAG-3,

содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0368] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту: (a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 домены вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0369] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту: (a) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0370] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту: (a) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0371] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту: (a) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1,

CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0372] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0373] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0374] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0375] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0376] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего

неоперабельной НСС, включающий введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0377] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0378] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0379] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0380] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего

метастатической НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0381] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0382] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0383] В настоящем описании предложен способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту: (а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и (б) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

[0384] В некоторых аспектах (а) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и

CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 и SEQ ID NO:10, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16 и SEQ ID NO:17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

[0385] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:3 и 4, соответственно, а антитело против PD-1 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

[0386] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0387] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0388] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят один раз в четыре недели.

II.B.1.a.ii. Антитела против PD-L1

[0389] Антитела против PD-L1, известные в данной области, могут быть использованы в способах настоящего описания. Примеры антител против PD-L1, применимых в композициях и способах настоящего описания, включают антитела, раскрытые в патенте США № 9580507. Моноклональные антитела человека против PD-L1, раскрытые в патенте США № 9580507, как было продемонстрировано, проявляют одну или более из следующих характеристик: (a) связываются с PD-L1 человека с $KD 1 \times 10^{-7}$ М или менее, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) увеличивают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR); (c) увеличивают продукцию интерферона- γ в анализе MLR; (d) увеличивают секрецию IL-2 в анализе MLR; (e) стимулируют гуморальный ответ; и (f) обращают вспять действие Т-регуляторных клеток на эффекторные Т-клетки и/или дендритные клетки. Антитела против PD-L1, используемые в настоящем описании, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и проявляют по меньшей мере одну, а в некоторых аспектах по меньшей мере пять из перечисленных выше характеристик.

[0390] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах настоящего описания, включают BMS-936559 (также известное как 12A4, MDX-1105; см.,

например, Патент США № 7943743 и WO 2013/173223), атезолизумаб (Roche; также известно как TECENTRIQ®; MPDL3280A, RG7446; см. US 8217149; см. также Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), дурвалумаб (AstraZeneca; также известно как IMFINZI™, MEDI-4736; см. WO 2011/066389), авелумаб (Pfizer; также известно как BAVENCIO®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO 2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO 2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017 г.), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), BGB-A333 (BeiGene; см. Desai et al., JCO 36 (15suppl):TPS3113 (2018)), ICO 36., FAZ053 (Novartis) и CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR: Abstract 4606 (Apr 2016)).

[0391] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах настоящего описания, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-L1 человека с любым антителом против PD-L1, раскрытым в настоящем описании, например, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител против PD-L1, описанных в настоящем документе, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с PD-L1 человека или связываются с той же областью эпитопа, что и любое антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, 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.

[0392] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из указанных выше полноразмерных антител.

[0393] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах настоящего описания, представляют собой антитела, которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1 и ингибируют иммуносупрессивный эффект сигнального пути PD-1. В любой из композиций или способов, раскрытых в настоящем описании, «антитело» против PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с PD-L1 и проявляет функциональные свойства, сходные со свойствами цельных антител в отношении ингибирования связывания с рецептором и положительной регуляция иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

[0394] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 заменяют антителом против

PD-1 в любом из способов, раскрытых в настоящем описании.

[0395] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0396] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0397] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0398] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0399] В некоторых аспектах антитело PD-L1 представляет собой атезолизумаб. Атезолизумаб представляет собой полностью гуманизованное моноклональное антитело IgG1 против PD-L1. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в виде фиксированной дозы примерно 800 мг один раз примерно в 2 недели. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в виде фиксированной дозы примерно 840 мг один раз примерно в 2 недели.

[0400] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой дурвалумаб. Дурвалумаб представляет собой моноклональное человеческое антитело IgG1 каппа против PD-L1. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе примерно 10 мг/кг один раз примерно в 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в виде фиксированной дозы примерно 800 мг/кг один раз примерно в 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в виде фиксированной дозы примерно 1200 мг/кг один раз примерно в 3 недели.

[0401] В некоторых аспектах антитело PD-L1 представляет собой авелумаб. Авелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 лямбда против PD-L1. В некоторых аспектах авелумаб вводят в виде фиксированной дозы примерно 800 мг один раз примерно в 2 недели.

II.B.1.b. Ингибиторы CTLA-4

[0402] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки, раскрытый в настоящем описании, включает ингибитор CTLA-4. В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0403] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах настоящего описания, связываются с CTLA-4 человека и нарушают взаимодействие CTLA-4 с рецептором B7 человека. Поскольку взаимодействие CTLA-4 с B7 передает сигнал, ведущий к инактивации Т-клеток, несущих рецептор CTLA-4, нарушение взаимодействия эффективно индуцирует, усиливает или продлевает активацию таких Т-клеток, тем самым индуцируя, усиливая или продлевая иммунный ответ.

[0404] Моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с CTLA-4 с высокой аффинностью, были раскрыты в Патенте США № 6984720. Другие моноклональные антитела против CTLA-4 описаны, например, в Патенте США № 5977318, 6051227, 6682736 и 7034121 и международных публикациях No. WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237 и WO 2000/037504, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Моноклональные антитела человека против CTLA-4, раскрытые в Патенте США No. 6984720, как было показано, проявляют одну или более из следующих характеристик: (а) специфически связываются с CTLA-4 человека с аффинностью связывания, отражаемой равновесной константой ассоциации (K_a), по меньшей мере, примерно 10^7 M^{-1} или примерно 10^9 M^{-1} , или от примерно 10^{10} M^{-1} до 10^{11} M^{-1} или выше, как определено с помощью анализа *Viacore*; (b) кинетическая константа ассоциации (k_a) составляет, по меньшей мере, примерно 10^3 , примерно 10^4 или примерно $10^5 \text{ м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$; (c) кинетическая константа диссоциации (k_d) составляет по меньшей мере примерно 10^3 , примерно 10^4 или примерно $10^5 \text{ м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$; и (d) ингибируют связывание CTLA-4 с B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Антитела против CTLA-4, используемые в настоящем описании, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 человека и проявляют по меньшей мере одну, по меньшей мере две или по меньшей мере три из перечисленных выше характеристик.

[0405] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах настоящего описания, включают ипилимумаб (также известно как YERVOY®, MDX-010, 10D1; см. Патент США № 6984720), МК-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; см. WO 2016/196237) и тремелиумаб (AstraZeneca; также известно как тицилимумаб, CP-675206; см. WO 2000/037504 и Ribas, *Update Cancer Ther.* 2(3): 133-39 (2007)).

[0406] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 специфически связывается с CTLA-4 человека и перекрестно конкурирует за связывание с CTLA-4 человека с любым антителом против CTLA-4, раскрытым в настоящем описании, например, ипилимумабом и/или тремелиумабом. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител против CTLA-4, описанных в настоящем документе, например, ипилимумаб и/или тремелиумаб.

[0407] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с CTLA-4 человека или связываются с той же областью эпитопа, что и любое антитело против CTLA-4, раскрытое в настоящем описании, например, ипилимумаб и/или тремелиумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения человеку эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные или человеческие антитела.

[0408] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах настоящего описания, также включают антигенсвязывающие части любого из указанных выше полноразмерных антител.

[0409] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой

полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0410] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент F_v, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0411] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, МК-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0412] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует связывание CTLA-4 с его лигандами B7, тем самым стимулируя активацию Т-клеток. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе примерно 3 мг/кг один раз примерно в 3 недели. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе примерно 10 мг/кг один раз примерно в 3 недели. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе примерно 10 мг/кг один раз примерно в 12 недель. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в виде четырех доз.

III. Фармацевтические композиции

[0413] Терапевтические агенты настоящего описания могут быть включены в состав композиции, например, фармацевтической композиции, содержащей ингибитор, антитело и/или агент, как раскрыто в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т. п., которые являются физиологически совместимыми.

[0414] В некоторых аспектах носитель для композиции, содержащей ингибитор, антитело и/или агент, как раскрыто в настоящем описании, подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В некоторых аспектах носитель подходит для непарентерального, например перорального, введения. В некоторых аспектах подкожная инъекция основана на технологии доставки лекарственных средств ENHANZE® компании Halozyme Therapeutics (см. Патент США № 7767429, который включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме). В ENHANZE® используется совместный состав антитела с рекомбинантным ферментом гиалуронидазы человека (rHuPH20), который устраняет традиционные ограничения на объем биологических препаратов и лекарственных средств, которые могут быть доставлены подкожно из-за наличия внеклеточного матрикса (см. Патент США № 7767429). Фармацевтическая композиция настоящего описания может включать одну или более

фармацевтически приемлемых солей, антиоксидант, водные и неводные носители и/или адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать рекомбинантный фермент гиалуронидазы человека, например, гHuPH20.

[0415] Лечение продолжают до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или пока не возникает неприемлемая токсичность или прогрессирование заболевания. Дозировка и частота варьируются в зависимости от периода полужизни ингибитора, антитела и/или агента у пациента. Как правило, человеческие антитела имеют самый длительный период полужизни, за ними следуют гуманизированные антитела, химерные антитела и антитела, не являющиеся человеческими. Дозировка и частота введения может варьировать в зависимости от того является ли лечение профилактическим или терапевтическим. В профилактических целях относительно низкие дозы обычно вводят с относительно небольшими интервалами в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение до конца своей жизни. В терапевтических применениях, относительно высокая дозировка при относительно коротких интервалах иногда требуется до уменьшения или прекращения прогрессии заболевания, и предпочтительно до того как пациент продемонстрирует частичное или полное улучшение симптомов заболевания. После этого введение пациенту может осуществляться в профилактическом режиме.

[0416] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов (т. е. ингибиторов, антител и/или агентов) в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая чрезмерного токсического воздействия на пациента. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций настоящего описания, способ введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными применяемыми композициями, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующая история болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Композицию настоящего описания можно вводить одним или более путями введения с использованием одного или более из множества способов, хорошо известных в данной области. Специалистом будет учтено, что способ и/или режим введения будет варьировать в зависимости от желаемых результатов.

[0417] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело против LAG-3 и антитело против PD-1, как описано в настоящем документе, в любых дозах или комбинациях доз, описанных в настоящем документе.

[0418] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция предназначена для лечения человека с НСС, как описано в настоящем документе, включая неоперабельную или метастатическую НСС.

[0419] В некоторых аспектах способ лечения человека с НСС, описанный в настоящем документе, включает введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0420] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу релатлимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб.

[0421] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу фавезелимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0422] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу фианлимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб.

[0423] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу иерамилимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб.

[0424] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 в соотношении примерно 1:1, примерно 1:2, примерно 1:3, примерно 1:4, примерно 1:5, примерно 1:6, примерно 1:7, примерно 1:8, примерно 1:9, примерно 1:10, примерно 1:15, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:120, примерно 1:140, примерно 1:160, примерно 1:180, примерно 1:200, примерно 200:1, примерно 180:1, примерно 160:1, примерно 140:1, примерно 120:1, примерно 100:1, примерно 90:1, примерно 80:1, примерно 70:1, примерно 60:1, примерно 50:1, примерно 40:1, примерно 30:1, примерно 20:1, примерно 15:1, примерно 10:1, примерно 9:1, примерно 8:1, примерно 7:1, примерно 6:1, примерно 5:1, примерно 4:1, примерно 3:1 или примерно 2:1.

[0425] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 в соотношении примерно 1:3.

[0426] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит антитело

880 мг, примерно 890 мг, примерно 900 мг, примерно 910 мг, примерно 920 мг, примерно 930 мг, примерно 940 мг, примерно 950 мг, примерно 960 мг, примерно 970 мг, примерно 980 мг, примерно 990 мг, примерно 1000 мг, примерно 1010 мг, примерно 1020 мг, примерно 1030 мг, примерно 1040 мг, примерно 1050 мг, примерно 1060 мг, примерно 1070 мг, примерно 1080 мг, примерно 1090 мг, примерно 1100 мг, примерно 1110 мг, примерно 1120 мг, примерно 1130 мг, примерно 1140 мг, примерно 1150 мг, примерно 1160 мг, примерно 1170 мг, примерно 1180 мг, примерно 1190 мг, примерно 1200 мг, примерно 1210 мг, примерно 1220 мг, примерно 1230 мг, примерно 1240 мг, примерно 1250 мг, примерно 1260 мг, примерно 1270 мг, примерно 1280 мг, примерно 1290 мг, примерно 1300 мг, примерно 1310 мг, примерно 1320 мг, примерно 1330 мг, примерно 1340 мг, примерно 1350 мг, примерно 1360 мг, примерно 1370 мг, примерно 1380 мг, примерно 1390 мг, примерно 1400 мг, примерно 1410 мг, примерно 1420 мг, примерно 1430 мг, примерно 1440 мг, примерно 1450 мг, примерно 1460 мг, примерно 1470 мг, примерно 1480 мг, примерно 1490 мг, примерно 1500 мг, примерно 1510 мг, примерно 1520 мг, примерно 1530 мг, примерно 1540 мг, примерно 1550 мг, примерно 1560 мг, примерно 1570 мг, примерно 1580 мг, примерно 1590 мг, примерно 1600 мг, примерно 1610 мг, примерно 1620 мг, примерно 1630 мг, примерно 1640 мг, примерно 1650 мг, примерно 1660 мг, примерно 1670 мг, примерно 1680 мг, примерно 1690 мг, примерно 1700 мг, примерно 1710 мг, примерно 1720 мг, примерно 1730 мг, примерно 1740 мг, примерно 1750 мг, примерно 1760 мг, примерно 1770 мг или примерно 1780 мг.

[0429] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет примерно 50 мг/мл.

[0430] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет примерно 150 мг/мл.

[0431] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет примерно 320 мг.

[0432] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет примерно 640 мг.

[0433] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет примерно 960 мг.

[0434] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет примерно 1440 мг.

[0435] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 10 мг/мл, примерно 12,5 мг/мл, примерно 15 мг/мл, примерно 17,5 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 22,5 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 27,5 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 32,5 мг/мл, примерно 35 мг/мл, примерно 37,5 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 42,5 мг/мл, примерно 45 мг/мл, примерно 47,5 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 55 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 65 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 75 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 85 мг/мл, примерно 90 мг/мл, примерно 95 мг/мл, примерно 100 мг/мл, примерно 105 мг/мл, примерно 110 мг/мл, примерно 115 мг/мл,

примерно 120 мг/мл, примерно 125 мг/мл, 130 мг/мл, примерно 135 мг/мл, примерно 140 мг/мл, примерно 145 мг/мл, примерно 150 мг/мл, примерно 155 мг/мл, примерно 160 мг/мл, примерно 165 мг/мл, примерно 170 мг/мл, примерно 175 мг/мл, примерно 180 мг/мл, примерно 185 мг/мл, примерно 190 мг/мл, примерно 195 мг/мл, примерно 200 мг/мл, примерно 7 мг, примерно 21 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 160 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 480 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 960 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг или примерно 1300 мг антитела против LAG-3.

[0436] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 10 мг/мл, примерно 12,5 мг/мл, примерно 15 мг/мл, примерно 17,5 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 22,5 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 27,5 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 32,5 мг/мл, примерно 35 мг/мл, примерно 37,5 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 42,5 мг/мл, примерно 45 мг/мл, примерно 47,5 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 55 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 65 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 75 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 85 мг/мл, примерно 90 мг/мл, примерно 95 мг/мл, примерно 100 мг/мл, примерно 105 мг/мл, примерно 110 мг/мл, примерно 115 мг/мл, примерно 120 мг/мл, примерно 125 мг/мл, 130 мг/мл, примерно 135 мг/мл, примерно 140 мг/мл, примерно 145 мг/мл, примерно 150 мг/мл, примерно 155 мг/мл, примерно 160 мг/мл, примерно 165 мг/мл, примерно 170 мг/мл, примерно 175 мг/мл, примерно 180 мг/мл, примерно 185 мг/мл, примерно 190 мг/мл, примерно 195 мг/мл, примерно 200 мг/мл, примерно 40 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 240 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 400 мг или примерно 480 мг антитела против PD-1.

[0437] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 12,5 мг/мл антитела против LAG-3 и примерно 37,5 мг/мл антитела против PD-1.

[0438] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 75 мг/мл антитела против LAG-3 и примерно 75 мг/мл антитела против PD-1.

[0439] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 100 мг/мл антитела против LAG-3 и примерно 50 мг/мл антитела против PD-1.

[0440] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 80 мг антитела против LAG-3 и примерно 240 мг антитела против PD-1.

[0441] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 160 мг антитела против LAG-3 и примерно 480 мг антитела против PD-1.

[0442] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 480 мг антитела против LAG-3 и примерно 480 мг антитела против PD-1.

[0443] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 960 мг антитела против LAG-3 и примерно 480 мг антитела против PD-1.

[0444] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит от примерно 5 мМ до примерно 50 мМ гистидина, от примерно 50 мМ до примерно 300 мМ сахарозы,

от примерно 5 мкМ до примерно 1 мМ диэтилтриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) или этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и от примерно 0,001% до примерно 1% (мас./об.) полисорбата или поллоксамера (например, полисорбата 80 (PS80), полисорбата 20 (PS20), поллоксамера 188 (PX188) или любой их комбинации).

[0445] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и 0,05% PS80.

[0446] В некоторых аспектах pH фармацевтической композиции составляет от примерно 5 до примерно 6,5. В некоторых аспектах pH составляет от примерно 5,3 до примерно 6,3. В некоторых аспектах pH составляет 5,8. В некоторых аспектах pH составляет 5,7.

[0447] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая релатлимаб и ниволумаб в соотношении примерно 1:1, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где pH фармацевтической композиции составляет примерно 5,8.

[0448] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая примерно 480 мг релатлимаба и примерно 480 мг ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где pH фармацевтической композиции составляет примерно 5,8.

[0449] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая примерно 75 мг/мл релатлимаба и примерно 75 мг/мл ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где pH фармацевтической композиции составляет примерно 5,8.

[0450] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая общее количество релатлимаба и ниволумаба примерно 150 мг/мл, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где pH фармацевтической композиции составляет примерно 5,8.

[0451] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая релатлимаб и ниволумаб в соотношении примерно 2:1, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где pH фармацевтической композиции составляет примерно 5,7.

[0452] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая примерно 960 мг релатлимаба и примерно 480 мг ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где pH фармацевтической композиции составляет примерно 5,7.

[0453] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая примерно 100 мг/мл релатлимаба и примерно 50 мг/мл ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где pH фармацевтической композиции составляет примерно 5,7.

[0454] В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая общее количество релатлимаба и ниволумаба примерно 150 мг/мл, примерно

20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и примерно 0,05% PS80, где рН фармацевтической композиции составляет примерно 5,7.

[0455] В настоящем описании предложен флакон, шприц или пакет для внутривенного введения, содержащий фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых аспектах изобретение включает автоинжектор, содержащий фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе.

[0456] В некоторых аспектах флакон содержит фармацевтическую композицию, как описано в настоящем документе, и дополнительно содержит пробку и уплотнение. В некоторых аспектах общий объем во флаконе составляет примерно 5 мл, примерно 6 мл, примерно 7 мл, примерно 8 мл, примерно 9 мл, примерно 10 мл, примерно 11 мл, примерно 12 мл, примерно 13 мл, примерно 14 мл, примерно 15 мл, примерно 16 мл, примерно 17 мл, примерно 18 мл, примерно 19 мл или примерно 20 мл.

IV. Наборы

[0457] Также в объем настоящего изобретения входят наборы для лечения человека с НСС, как описано в настоящем документе, включая неоперабельную или метастатическую НСС, включающие любые антитела, терапевтические агенты и/или противоопухолевые терапии, описанные в настоящем документе.

[0458] Наборы обычно включают этикетку с указанием назначенного применения содержимого набора и инструкции по применению. Термин «этикетка» включает в себя любой письменный или записанный материал, поставляемый вместе с набором или иным образом сопровождающий набор.

[0459] В настоящем описании предложен набор для лечения человека, страдающего НСС, включающий: (а) дозу антитела против LAG-3; (b) дозу антитела против PD-1; и (с) инструкции по применению антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего НСС.

[0460] Антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 могут быть предоставлены в любой из доз или комбинаций доз, описанных в настоящем документе.

[0461] В некоторых аспектах набор содержит дозу релатлимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб.

[0462] В некоторых аспектах набор содержит дозу фавезелимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0463] В некоторых аспектах набор содержит фианлимаб и антитело против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб.

[0464] В некоторых аспектах набор содержит иерамилимаб и антитело против PD-

1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб.

[0465] В некоторых аспектах набор содержит антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 в соотношении примерно 1:1, примерно 1:2, примерно 1:3, примерно 1:4, примерно 1:5., примерно 1:6, примерно 1:7, примерно 1:8, примерно 1:9, примерно 1:10, примерно 1:15, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:120, примерно 1:140, примерно 1:160, примерно 1:180, примерно 1:200, примерно 200:1, примерно 180:1, примерно 160:1, примерно 140:1, примерно 120:1, примерно 100:1, примерно 90:1, примерно 80:1, примерно 70:1, примерно 60:1, примерно 50:1, примерно 40:1, примерно 30:1, примерно 20:1, примерно 15:1, примерно 10:1, примерно 9:1, примерно 8:1, примерно 7:1, примерно 6:1, примерно 5:1, примерно 4:1, примерно 3:1 или примерно 2:1 мг.

[0466] В некоторых аспектах набор содержит антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 в соотношении примерно 1:3.

[0467] В некоторых аспектах набор содержит антитело к LAG-3 и антитело к PD-1 в соотношении примерно 1:1.

[0468] В некоторых аспектах набор содержит антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 в соотношении примерно 2:1.

[0469] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 35 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 45 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 55 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 65 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 75 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 85 мг/мл, примерно 90 мг/мл, примерно 95 мг/мл, примерно 100 мг/мл, примерно 105 мг/мл, примерно 110 мг/мл, примерно 115 мг/мл, примерно 120 мг/мл, примерно 125 мг/мл, примерно 130 мг/мл, примерно 135 мг/мл, примерно 140 мг/мл, примерно 145 мг/мл, примерно 150 мг/мл, примерно 155 мг/мл, примерно 160 мг/мл, примерно 165 мг/мл, примерно 170 мг/мл, примерно 175 мг/мл, примерно 180 мг/мл, примерно 185 мг/мл, примерно 190 мг/мл, примерно 195 мг/мл, примерно 200 мг/мл, примерно 205 мг/мл, примерно 210 мг/мл, примерно 215 мг/мл, примерно 220 мг/мл, примерно 225 мг/мл, примерно 230 мг/мл, примерно 235 мг/мл, примерно 240 мг/мл, примерно 245 мг/мл, примерно 250 мг/мл, примерно 255 мг/мл, примерно 260 мг/мл, примерно 265 мг/мл, примерно 270 мг/мл, примерно 275 мг/мл, примерно 280 мг/мл, примерно 285 мг/мл, примерно 290 мг/мл, примерно 295 мг/мл, примерно 300 мг/мл, примерно 305 мг/мл, примерно 310 мг/мл, примерно 315 мг/мл, примерно 320 мг/мл, примерно 325 мг/мл, примерно 330 мг/мл, примерно 335 мг/мл, примерно 340 мг/мл, примерно 345 мг/мл, примерно 350 мг/мл, примерно 355 мг/мл, примерно 360 мг/мл, примерно 365 мг/мл, примерно 370 мг/мл, примерно 375 мг/мл, примерно 380 мг/мл, примерно 385 мг/мл, примерно 390 мг/мл, примерно 395 мг/мл, примерно 400

LAG-3.

[0478] В некоторых аспектах набор содержит примерно 160 мг антитела против LAG-3.

[0479] В некоторых аспектах набор содержит примерно 480 мг антитела против LAG-3.

[0480] В некоторых аспектах набор содержит примерно 960 мг антитела против LAG-3.

[0481] В некоторых аспектах набор содержит примерно 240 мг антитела к PD-1.

[0482] В некоторых аспектах набор содержит примерно 480 мг антитела к PD-1.

[0483] В настоящем описании предложен набор для лечения человека, страдающего НСС, включающий: (а) примерно 480 мг антитела против LAG-3; (b) примерно 480 мг антитела против PD-1; и (с) инструкции по применению антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего НСС.

[0484] В настоящем описании предложен набор для лечения человека, страдающего НСС, включающий: (а) примерно 960 мг антитела против LAG-3; (b) примерно 480 мг антитела против PD-1; и (с) инструкции по применению антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего НСС.

[0485] В настоящем описании предложен набор для лечения человека, страдающего НСС, включающий: (а) антитело против LAG-3; (b) антитело против PD-1; и (с) инструкции по приготовлению каждого из антител в количестве примерно 480 мг и по применению антител в способе лечения человека, страдающего НСС.

[0486] В настоящем описании предложен набор для лечения человека, страдающего НСС, включающий: (а) антитело против LAG-3; (b) антитело против PD-1; и (с) инструкции по приготовлению антител против LAG-3 и против PD-1 в количестве примерно 960 мг и примерно 480 мг, соответственно, и по применению антител в способе лечения человека, страдающего НСС.

[0487] В некоторых аспектах антитела против LAG-3 и против PD-1 вместе упакованы в одной стандартной лекарственной форме.

[0488] В некоторых аспектах антитела против LAG-3 и против PD-1 упакованы в виде отдельных стандартных лекарственных форм.

[0489] В некоторых аспектах примерно 80 мг антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0490] В некоторых аспектах примерно 160 мг антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0491] В некоторых аспектах примерно 480 мг антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0492] В некоторых аспектах примерно 960 мг антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0493] В некоторых аспектах примерно 50 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0494] В некоторых аспектах примерно 100 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0495] В некоторых аспектах примерно 130 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0496] В некоторых аспектах примерно 150 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0497] В некоторых аспектах примерно 175 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0498] В некоторых аспектах примерно 200 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0499] В некоторых аспектах примерно 40 мг антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0500] В некоторых аспектах примерно 100 мг антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0501] В некоторых аспектах примерно 240 мг антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной дозированной формы.

[0502] В некоторых аспектах примерно 480 мг антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0503] В некоторых аспектах примерно 10 мг/мл антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0504] В некоторых аспектах примерно 50 мг/мл антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0505] В некоторых аспектах примерно 100 мг/мл антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0506] В некоторых аспектах примерно 150 мг/мл антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0507] В некоторых аспектах примерно 175 мг/мл антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0508] В некоторых аспектах примерно 200 мг/мл антитела против PD-1 предоставляется в виде стандартной лекарственной формы.

[0509] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит от примерно 5 мМ до примерно 50 мМ гистидина, от примерно 50 мМ до примерно 300 мМ сахарозы, от примерно 5 мкМ до примерно 1 мМ диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) или этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и от примерно 0,001% до примерно 1% (мас./об.) полисорбата или полуксамера (например, полисорбата 80 (PS80), полисорбата 20 (PS20), полуксамера 188 (PX188) или любую их комбинацию).

[0510] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА и 0,05% PS80.

[0511] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма имеет pH от примерно 5 до примерно 6,5. В некоторых аспектах pH составляет от примерно 5,3 до

примерно 6,3. В некоторых аспектах pH составляет 5,8. В некоторых аспектах pH составляет 5,7.

[0512] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит релатлимаб и ниволумаб в соотношении примерно 1:1, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80 и pH примерно 5,8.

[0513] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит примерно 480 мг релатлимаба и примерно 480 мг ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80 и pH примерно 5,8.

[0514] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит примерно 75 мг/мл релатлимаба и примерно 75 мг/мл ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80 и pH примерно 5,8.

[0515] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит общее количество релатлимаба и ниволумаба примерно 150 мг/мл, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80 и pH примерно 5,8.

[0516] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 в соотношении примерно 2:1, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80, и pH примерно 5,7.

[0517] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит примерно 960 мг релатлимаба и примерно 480 мг ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80 и pH примерно 5,7.

[0518] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит примерно 100 мг/мл релатлимаба и примерно 50 мг/мл ниволумаба, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80 и pH примерно 5,7.

[0519] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит общее количество релатлимаба и ниволумаба примерно 150 мг/мл, примерно 20 мМ гистидина, примерно 250 мМ сахарозы, примерно 50 мкМ ДТРА, примерно 0,05% PS80 и pH примерно 5,7.

[0520] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма представляет собой флакон, шприц или пакет для внутривенного введения. В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма представляет собой автоинжектор. В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма представляет собой флакон, содержащий пробку и уплотнение. В некоторых аспектах общий объем во флаконе составляет примерно 5 мл, примерно 6 мл, примерно 7 мл, примерно 8 мл, примерно 9 мл, примерно 10 мл, примерно

11 мл, примерно 12 мл, примерно 13 мл, примерно 14 мл, примерно 15 мл, примерно 16 мл, примерно 17 мл, примерно 18 мл, примерно 19 мл или примерно 20 мл.

[0521] Все ссылки, процитированные выше, а также все ссылки, процитированные в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

[0522] Следующие примеры предложены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Безопасность и эффективность антитела против LAG-3 в комбинации с антителом против PD-1 в терапии НСС второй линии

[0523] Рандомизированное открытое исследование фазы 2 оценит безопасность и эффективность релатлимаба в комбинации с ниволумабом по сравнению с монотерапией ниволумабом в терапии НСС второй линии.

[0524] Пациентами будут взрослые мужчины и женщины (> 18 лет), отобранные на основе следующих критериев приемлемости: (1) пациенты не получали предшествующую ИО-терапию и у них наблюдалось прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость сорафенибом или ленватинибом в прогрессирующем/метастатическом варианте; (2) у пациентов будет LAG-3+ (экспрессия LAG-3 в $\geq 1\%$ ядерных клеток в области опухоли) или LAG-3- (экспрессия LAG-3 в $< 1\%$ ядерных клеток в области опухоли) прогрессирующая НСС, которая не подходит для радикальной хирургической и/или локорегионарной терапии или пациент имеет прогрессирующее заболевание после хирургической и/или локорегионарной терапии; (3) гистологическое подтверждение НСС; (4) по меньшей мере одно измеримое RECIST 1.1 не подвергнутое лечению поражение; (5) цирротический статус класса А по шкале Чайлда-Пью; и (6) общий функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) (PS) 0 или 1.

[0525] Пациенты будут рандомизированы в соотношении 2:1:2 в группы А, В и С, соответственно.

[0526] Пациентам в группе А будут вводить 480 мг ниволумаба один раз в 4 недели.

[0527] Пациентам в группе В будут вводить 480 мг релатлимаба один раз в 4 недели в комбинации с 480 мг ниволумаба один раз в 4 недели.

[0528] Пациентам в группе С будут вводить 960 мг релатлимаба один раз в 4 недели в комбинации с 480 мг ниволумаба один раз в 4 недели.

[0529] В каждой группе будет происходить стратификация по регионам (Азия [за исключением Японии] по сравнению с остальным миром [включая Японию]), наличию или отсутствию макроваскулярной инвазии (MVI), наличию или отсутствию внепеченочного распространения (EHS) и экспрессии LAG-3 в опухолевых иммунных клетках, причем в каждой группе 50% пациентов имеют $\geq 1\%$ LAG-3 (LAG-3+) и 50% пациентов с $< 1\%$ LAG-3 (LAG-3-).

[0530] Стратификация по регионам будет иметь место, поскольку инфекция HBV и HCV и последующая НСС преобладают в азиатском регионе. Японская популяция НСС отличается от других азиатских популяций НСС более высокой распространенностью НСС неинфекционной этиологии.

[0531] Дизайн исследования гарантирует, что для анализа эффективности будет зачислено достаточное количество участников LAG-3+. Кроме того, будет проанализировано средневзвешенное значение результатов для вывода об истинной распространенности в ранее подвергнутой лечению популяции прогрессирующей НСС.

[0532] Всех участников будут лечить до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва согласия. Лечение за рамками первоначального прогрессирования, определенного исследователем по RECIST 1.1, будет разрешено, если у участника есть клиническая польза, оцененная исследователем, и он переносит исследуемое лечение.

[0533] Эффективность будет оцениваться в популяциях всех желающих и LAG3+ (положительные результаты; $\geq 1\%$) в каждой группе и будет сравниваться с монотерапией ниволумабом 480 мг.

ПРИМЕР 2

Клиническая активность антитела против LAG-3 в комбинации с антителом против PD-1 у пациентов с НСС

[0534] Антитело против LAG-3 (релатлимаб) в комбинации с антителом против PD-1 (ниволумаб) оценивали как терапию НСС у пациентов, ранее не получавших ИО-терапию.

[0535] Образец опухолевой ткани был получен от каждого пациента для определения экспрессии LAG-3. Пациентов стратифицировали как экспрессирующих или неэкспрессирующих LAG-3 на основе экспрессии LAG-3 в образцах тканей $\geq 1\%$ или менее 1%, соответственно.

[0536] Пациенты получали релатлимаб в дозе 80 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с ниволумабом в дозе 240 мг 1 раз в 2 недели.

[0537] Сводка наилучших общих ответов (BOR) для всех пациентов с возможностью оценки ответа показана в Таблице 1. Частоту объективных ответов (ORR) определяли как долю подвергнутых лечению пациентов, у которых BOR был либо полным ответом (CR), либо частичным ответом (PR) на основе оценок слепого независимого клинического обзора (BICR) по критериям RECIST 1.1. Двусторонние на 95% точные доверительные интервалы определяли методом Клоппера-Пирсона.

Таблица 1: Сводка наилучших общих ответов

	LAG-3 экспрессирующие N=17	LAG-3 не экспрессирующие N=36	LAG-3 поддающиеся оценке N=53	Все пациенты N=63
Лучший общий ответ (BOR) (%)				
Полный ответ (CR)	0	0	0	0

Частичный ответ (PR)	6 (35,3)	4 (11,1)	10 (18,9)	10 (15,9)
Стабильное заболевание (SD)	7 (41,2)	15 (41,7)	22 (41,5)	25 (39,7)
Стабильное заболевание (\geq 12 недель)	7 (41,2)	14 (38,9)	21 (39,6)	23 (36,5)
Прогрессирующее заболевание (PD)	3 (17,6)	13 (36,1)	16 (30,2)	21 (33,3)
He-CR/He-PD	0	1 (2,8)	1 (1,9)	1 (1,6)
Невозможно определить	1 (5,9)	3 (8,3)	4 (7,5)	6 (9,5)
Подтвержденная ORR (%)	6 (35,3)	4 (11,1)	10 (18,9)	10 (15,9)
95% Доверительный предел	(14,2, 61,7)	(3,1, 26,1)	(9,4, 32,0)	(7,9, 27,3)
Подтвержденные CR+PR+SD (%)	13 (76,5)	19 (52,8)	32 (60,4)	35 (55,6)
95% Доверительный предел	(50,1, 93,2)	(35,3, 69,6)	(46,0, 73,5)	(42,5, 68,1)
Подтвержденная DCR (12W) (%)	13 (76,5)	18 (50,0)	31 (58,5)	33 (52,4)
95% Доверительный предел	(50,1, 93,2)	(32,9, 67,1)	(44,1, 71,9)	(39,4, 65,1)

DCR (12н)=частота контроля заболевания=CR+PR+SD через \geq 12 недель

Последовательности

SEQ ID NO:1 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTN
SNPSLKSRVTLSDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:2 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:3 Варибельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTN
SNPSLKSRVTLSDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLV
TVSS

SEQ ID NO:4 Варибельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIK

SEQ ID NO:5 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

DYYWN

SEQ ID NO:6 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

EINHRGSTNSNPSLKS

SEQ ID NO:7 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

GYSDYEYNWFDP

SEQ ID NO:8 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

RASQSISSYLA

SEQ ID NO:9 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

DASNRAT

SEQ ID NO:10 CDR3 легкой цепи,, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

QQRSNWPLT

SEQ ID NO:11 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSK
 RYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSAS
 TKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
 YLSLVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
 EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:12 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
 RFGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
 DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSLSTL
 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:13 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSK
 RYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:14 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:15 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

NSGMH

SEQ ID NO:16 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

VIWYDGSKRYYADSVKG

SEQ ID NO:17 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

NDDY

SEQ ID NO:18 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:19 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

DASNRAT

SEQ ID NO:20 CDR3 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (BMS936558)

QQSSNWPRT

SEQ ID NO:21 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (BMS-986016) без концевого лизина

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRVTLSDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO:22 Ген-3 активации лимфоцитов, Белок, Аминокислотная последовательность (Homo Sapiens, NP_002277)

MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAIEVPPVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPIHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLLAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVVSQAQAGTYTCHIIHLQEQLNATVTLAII TVTPKSFSGPSLGLKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRFSFGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLLLVTGAFG

FHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

SEQ ID NO:23 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSN
KYY

ADSVKGRFTISRDNKNTQYLMNSLRAEDTAVYYCASVATSGDFDYYGMDVWGQGT
TVT

VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPPVAGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
S

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
M

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
Q

EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO:24 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

EIVLTQSPATLSLSPGERTTLSCRASQRISTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPA
RFGSGSGTGFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLST
LT

LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:25 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSN
KYY

ADSVKGRFTISRDNKNTQYLMNSLRAEDTAVYYCASVATSGDFDYYGMDVWGQGT
TVT

VSS

SEQ ID NO:26 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

EIVLTQSPATLSLSPGERTTLSCRASQRISTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPA
RFGSGSGTGFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:27 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

GFTFSSYG

SEQ ID NO:28 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

IWYDGSNK

SEQ ID NO:29 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

ASVATSGDFDYGM DV

SEQ ID NO:30 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

QRISTY

SEQ ID NO:31 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

DAS

SEQ ID NO:32 CDR3 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (REGN3767)

QQRSNWPLT

SEQ ID NO:33 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

EVQLLES GGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDT
YF

ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVK WGNIYFDYWGQGLTVTVSS
AST

KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQ
V

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
F

SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:34 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

DIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRASLSINTFLN WYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPS
RFGSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS
LT

LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:35 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

EVQLLES GGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDT
YF

ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVK WGNIYFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:36 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная

последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

DIQMTQSPSSLSASVGDSTITCRASLSINTFLNWWYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFR

SEQ ID NO:37 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

GFTFSNFG

SEQ ID NO:38 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

ISGGGRDT

SEQ ID NO:39 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

VKWGNIYFDY

SEQ ID NO:40 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

LSINTF

SEQ ID NO:41 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

AAS

SEQ ID NO:42 CDR3 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (REGN2810)

QQSSNTPFT

SEQ ID NO:43 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGE
PTY

ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQ
GTT

VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
Q

FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
Q

EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
S

RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO:44 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTG
EPTY

ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEAMDYWGQ
 GTT
 VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 Q
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 Q
 EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDK
 S
 RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO:45 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
 RFGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
 SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLST
 LT

LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:46 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
 RFGSGYGTDFLTINIESEDAAYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
 SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLST
 LT

LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:47 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGE
 PTY

ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEAMDYWGQ
 GTT

VTVSS

SEQ ID NO:48 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTG
 EPTY

ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEAMDYWGQ
 GTT

VTVSS

SEQ ID NO:49 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная

последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
RFGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:50 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
RFGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:51 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

NYGMN

SEQ ID NO:52 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO:53 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO:54 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

SSSQDISNYLN

SEQ ID NO:55 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

YTSTLHL

SEQ ID NO:56 CDR3 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

QQYYNLPWT

SEQ ID NO:57 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGG
SNF

DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSA
ST

KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQ
V

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
F

SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO:58 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLLDSEGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
S

LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:59 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGG
SNF

DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:60 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLLDSEGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:61 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

TYWMH

SEQ ID NO:62 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

NIYPGTGGSNFDEKFKN

SEQ ID NO:63 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

WTTGTGAY

SEQ ID NO:64 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

KSSQSLLDSEGNQKNFLT

SEQ ID NO:65 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

WASTRES

SEQ ID NO:66 CDR3 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (PDR001)

QNDYSYPYT

SEQ ID NO:67 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (MK4280)

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGG
TIY

AQKFQERVITVTKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSA

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
 YR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
 N

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
 N

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:68 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb
 (MK4280)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSMDNWLQKPGQPPQLLIYGASNLES
 GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
 S

STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:69 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная
 последовательность; Анти-LAG-3 mAb (MK4280)

QMQLVQSGPEVKKPGTSSVSKVSCKASGYTFDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGG
 TIY

AQKFQERVITVTKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
 SS

SEQ ID NO:70 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная
 последовательность; Анти-LAG-3 mAb (MK4280)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSMDNWLQKPGQPPQLLIYGASNLES
 GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:71 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3
 mAb (MK4280)

DYNVD

SEQ ID NO:72 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3
 mAb (MK4280)

DINPNDGGTIYAQKFQE

SEQ ID NO:73 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3
 mAb (MK4280)

NYRWFGAMDH

SEQ ID NO:74 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3
 mAb (MK4280)

KASQSLDYEGDSMDN

SEQ ID NO:75 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3
 mAb (MK4280)

GASNLES

SEQ ID NO:76 CDR3 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

QQSTEDPRT

SEQ ID NO:77 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; Анти-PD-1 mAb (МК3475)

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG
GTNF

NEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFQDYWGQGTTVT
VSS

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVKDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
Y

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
K

NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE
G

NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:78 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-PD-1 mAb (МК3475)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA
SYLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS
L
S

STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:79 Вариабельная область тяжелой цепи (VH), Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (МК3475)

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG
GTNF

NEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFQDYWGQGTTVT
VSS

SEQ ID NO:80 Вариабельная область легкой цепи (VL), Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (МК3475)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA
SYLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIK

SEQ ID NO:81 CDR1 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb (МК3475)

NYYMY

SEQ ID NO:82 CDR2 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1

mAb (MK3475)

GINPSNGGTNFNEKFKN

SEQ ID NO:83 CDR3 тяжелой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1

mAb (MK3475)

RDYRFDMGFDY

SEQ ID NO:84 CDR1 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb

(MK3475)

RASKGVSTSGYSYLH

SEQ ID NO:85 CDR2 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb

(MK3475)

LASYLES

SEQ ID NO:86 CDR3 легкой цепи, Аминокислотная последовательность; Анти-PD-1 mAb

(MK3475)

QHSRDLPLT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения человека, страдающего гепатоцеллюлярной карциномой (НСС), включающий введение пациенту антагониста гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3).
2. Способ по п. 1, который представляет собой терапию первой линии.
3. Способ по п. 1, который представляет собой терапию второй линии.
4. Способ по п. 1, который представляет собой терапию третьей линии.
5. Способ по п. 3 или 4, где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.
6. Способ по п. 5, где предшествующая терапия включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию, пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию по поводу НСС, или НСС ранее не подвергали иммуноонкологической терапии.
8. Способ по любому из пп. 1-7, где НСС является неоперабельной, прогрессирующей и/или метастатической.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где у пациента имеется микроваскулярная инвазия и/или внепеченочное распространение НСС.
10. Способ по любому из пп. 1-8, где у пациента отсутствует микроваскулярная инвазия и/или внепеченочное распространение НСС.
11. Способ по любому из пп. 1-10, где пациент имеет 5 или 6 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус А по шкале Чайлда-Пью, имеет 7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус В по шкале Чайлда-Пью, или имеет 10-15 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус С по шкале Чайлда-Пью.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где пациент имеет общий функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1, 2, 3 или 4.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где пациент имеет статус 0, А, В, С или D согласно Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC) .
14. Способ по любому из пп. 1-13, где НСС представляет собой вирусную НСС.
15. Способ по любому из пп. 1-13, где НСС представляет собой невирусную НСС.
16. Способ по любому из пп. 1-15, где одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3.
17. Способ по п. 16, где по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере

примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или примерно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

18. Способ по п. 16 или 17, где по меньшей мере примерно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1.

20. Способ по п. 19, где по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или примерно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

21. Способ по п. 19 или 20, где по меньшей мере примерно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

22. Способ по любому из пп. 16-18, где иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты.

23. Способ по п. 22, где инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺клетки.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

25. Способ по п. 24, где антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

26. Способ по п. 24 или 25, где антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело.

27. Способ по п. 26, где полиспецифическое антитело представляет собой антитело с двойной аффинностью и переориентацией (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

28. Способ по п. 24, где антитело против LAG-3 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

29. Способ по любому из пп. 24-28, где антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), IMP731 (H5L7BW), MK-4280 (28G-10, фавезелимаб), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизованное BAP050, IMP-701 (LAG-525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746 или содержит их антигенсвязывающую часть.

30. Способ по любому из пп. 24-29, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4.

31. Способ по любому из пп. 24-30, где антитело против LAG-3 содержит:

(a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:5;

(b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:6;

(c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:7;

(d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:8;

(e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:9; и

(f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:10.

32. Способ по любому из пп. 24-31, где антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.

33. Способ по любому из пп. 24-27 и 29-32, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

34. Способ по любому из пп. 24-27 и 29-32, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно.

35. Способ по любому из пп. 1-23, где антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3.

36. Способ по п. 35, где растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид.

37. Способ по п. 35 или 36, где растворимый полипептид LAG-3 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3.

38. Способ по п. 37, где лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или примерно 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO:22.

39. Способ по любому из пп. 35-38, где растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полужизни.

40. Способ по п. 39, где фрагмент, продлевающий период полужизни, содержит

константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент ПАСилирования, фрагмент ГЭЖилирования, ХТЕН, фрагмент ПЭЖилирования, Fc-область или любую их комбинацию.

41. Способ по любому из пп. 35-40, где растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

42. Способ по любому из пп. 1-41, где антагонист LAG-3 включают в состав для внутривенного введения.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где антагонист LAG-3 вводят фиксированной дозой.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где антагонист LAG-3 вводят в дозе от по меньшей мере примерно 0,25 мг до примерно 2000 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1600 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1200 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 800 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 400 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 100 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 40 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 30 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 2000 мг, от примерно 20 мг до примерно 1600 мг, от примерно 20 мг до примерно 1200 мг, от примерно 20 мг до примерно 800 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1800 мг, от примерно 100 мг до примерно 1600 мг, от примерно 100 мг до примерно 1400 мг, от примерно 100 мг до примерно 1200 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1800 мг, от примерно 400 мг до примерно 1600 мг, от примерно 400 мг до примерно 1200 мг или от примерно 400 мг до примерно 1000 мг.

45. Способ по любому из пп. 1-44, где антагонист LAG-3 вводят в дозе примерно 0,25 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг, примерно 1 мг, примерно 1,25 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,75 мг, примерно 2 мг, примерно 2,25 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,75 мг, примерно 3 мг, примерно 3,25 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,75 мг, примерно 4 мг, примерно 4,25 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,75 мг, примерно 5 мг, примерно 5,25 мг, примерно 5,5 мг, примерно 5,75 мг, примерно 6 мг, примерно 6,25 мг, примерно 6,5 мг, примерно 6,75 мг, примерно 7 мг, примерно 7,25 мг, примерно 7,5 мг, примерно 7,75 мг, примерно 8 мг, примерно 8,25 мг, примерно 8,5 мг, примерно 8,75 мг, примерно 9 мг, примерно 9,25 мг, примерно 9,5 мг, примерно 9,75 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг,

примерно 15 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 20 мг/кг или от примерно 20 мг/кг до примерно 25 мг/кг.

48. Способ по любому из пп. 1-42 или 46-47, где антагонист LAG-3 вводят в дозе примерно 0,003 мг/кг, примерно 0,004 мг/кг, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,006 мг/кг, примерно 0,007 мг/кг, примерно 0,008 мг/кг, примерно 0,009 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,03 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,06 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,08 мг/кг, примерно 0,09 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 0,8 мг/кг, примерно 0,9 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 21 мг/кг, примерно 22 мг/кг, примерно 23 мг/кг, примерно 24 мг/кг или примерно 25 мг/кг.

49. Способ по любому из пп. 43-48, где дозу вводят один раз примерно в неделю, один раз примерно в две недели, один раз примерно в три недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель или один раз примерно в двенадцать недель.

50. Способ по любому из пп. 1-49, дополнительно включающий введение пациенту дополнительного терапевтического агента.

51. Способ по п. 50, где дополнительный терапевтический агент включает противоопухолевый агент.

52. Способ по п. 51, где противоопухолевый агент включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

53. Способ по п. 6 или 52, где ингибитор тирозинкиназы включает сорафениб, ленватиниб, регорафениб, кабозантиниб, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, эрлотиниб, пемигатиниб, эверолимус, gefитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, темсиролимус или любую их комбинацию.

54. Способ по п. 6 или 52, где антиангиогенный агент включает ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF (VEGFR), фактор роста тромбоцитов (PDGF), рецептор PDGF (PDGFR), ангиопоэтин (Ang), рецепторную тирозинкиназу с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактор роста гепатоцитов (HGF),

тирозинкиназу Met (с-MET), член А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерин 2 (MMRN2), белок теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор EGF (EGFR) или любую их комбинацию.

55. Способ по пп. 6, 52 или 54, где антиангиогенный агент включает бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, мибетузумаб или любую их комбинацию.

56. Способ по п. 6 или 52, где ингибитор контрольной точки включает ингибитор пути белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1), ингибитор цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-доменного иммуноглобулинового супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии 1, родственной раковоэмбриональному антигену (CEACAM-1), ингибитор G-белок-сопряженного рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка преобладающие повторы гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

57. Способ по любому из пп. 52-56, где ингибитор контрольной точки включает ингибитор пути PD-1.

58. Способ по п. 57, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

59. Способ по п. 57 или 58, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

60. Способ по п. 58 или 59, где антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

61. Способ по любому из пп. 58-60, где антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело.

62. Способ по п. 61, где полиспецифическое антитело представляет собой DART,

DVD-Ig или биспецифическое антитело.

63. Способ по п. 58 или 59, где антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент F_v, фрагмент scF_v, фрагмент dsF_v, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

64. Способ по любому из пп. 58-63, где антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001, MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INC5HR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит их антигенсвязывающую часть.

65. Способ по любому из пп. 58-64, где антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14.

66. Способ по любому из пп. 58-65, где антитело против PD-1 содержит:

(a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:15;

(b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:16;

(c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:17;

(d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:18;

(e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:19; и

(f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащий последовательность SEQ ID NO:20.

67. Способ по любому из пп. 58-66, где антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

68. Способ по любому из пп. 58-62 или 64-67, где антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

69. Способ по п. 57, где ингибитор пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2.

70. Способ по п. 69, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид.

71. Способ по п. 69 или 70, где растворимый полипептид PD-L2 содержит лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2.

72. Способ по любому из пп. 69-71, где растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полужизни.

73. Способ по п. 72, где фрагмент, продлевающий период полужизни, содержит

константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент ПАСилирования, фрагмент ГЭЖилирования, ХТЕН, фрагмент ПЭЖилирования, Fc-область или любую их комбинацию.

74. Способ по любому из пп. 69-73, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.

75. Способ по п. 57 или 58, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

76. Способ по п. 58 или 75, где антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

77. Способ по любому из пп. 58 или 75-76, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело.

78. Способ по п. 77, где полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

79. Способ по п. 58 или 75, где антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент F_v, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

80. Способ по любому из пп. 58 или 75-78, где антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит их антигенсвязывающую часть.

81. Способ по п. 57 или 58, где ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

82. Способ по любому из пп. 52-81, где ингибитор контрольной точки включает ингибитор CTLA-4.

83. Способ по п. 82, где ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

84. Способ по п. 83, где антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

85. Способ по п. 82 или 83, где антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело.

86. Способ по п. 85, где полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

87. Способ по п. 83, где антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент F_v, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

88. Способ по любому из пп. 82-87, где антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, MK-1308, AGEN-1884 или содержит их

антигенсвязывающую часть.

89. Способ по любому из пп. 52-88, где ингибитор контрольной точки включают в состав для внутривенного введения.

90. Способ по любому из пп. 52-89, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки включают в отдельные составы.

91. Способ по п. 90, где каждый ингибитор контрольной точки включают в отдельный состав, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

92. Способ по любому из пп. 52-89, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки включают в один состав.

93. Способ по п. 92, где два или более ингибитора контрольной точки включают в один состав, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

94. Способ по п. 90 или 91, где ингибитор контрольной точки вводят перед антагонистом LAG-3.

95. Способ по п. 90 или 91, где антагонист LAG-3 вводят перед ингибитором контрольной точки.

96. Способ по любому из пп. 90-93, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки вводят одновременно.

97. Способ по любому из пп. 52-96, где ингибитор контрольной точки вводят фиксированной дозой.

98. Способ по любому из пп. 52-97, где ингибитор контрольной точки вводят в дозе по меньшей мере от примерно 0,25 мг до примерно 2000 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1600 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 1200 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 800 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 400 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 100 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 40 мг, от примерно 0,25 мг до примерно 30 мг, от примерно 0,25 мг до от примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 2000 мг, от примерно 20 мг до примерно 1600 мг, от примерно 20 мг до примерно 1200 мг, от примерно 20 мг до примерно 800 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1800 мг, от примерно 100 мг до примерно 1600 мг, от примерно 100 мг до примерно 1400 мг, от примерно 100 мг до примерно 1200 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1800 мг, от примерно 400 мг до примерно 1600 мг, от примерно 400 мг до примерно 1400 мг, от примерно 400 мг до примерно 1200 мг или от примерно 400 мг до примерно 1000 мг.

99. Способ по любому из пп. 52-98, где ингибитор контрольной точки вводят в дозе примерно 0,25 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг, примерно 1 мг, примерно 1,25 мг,

примерно 1,5 мг, примерно 1,75 мг, примерно 2 мг, примерно 2,25 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,75 мг, примерно 3 мг, примерно 3,25 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,75 мг, примерно 4 мг, примерно 4,25 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,75 мг, примерно 5 мг, примерно 5,25 мг, примерно 5,5 мг, примерно 5,75 мг, примерно 6 мг, примерно 6,25 мг, примерно 6,5 мг, примерно 6,75 мг, примерно 7 мг, примерно 7,25 мг, примерно 7,5 мг, примерно 7,75 мг, примерно 8 мг, примерно 8,25 мг, примерно 8,5 мг, примерно 8,75 мг, примерно 9 мг, примерно 9,25 мг, примерно 9,5 мг, примерно 9,75 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг, примерно 490 мг, примерно 500 мг, примерно 510 мг, примерно 520 мг, примерно 530 мг, примерно 540 мг, примерно 550 мг, примерно 560 мг, примерно 570 мг, примерно 580 мг, примерно 590 мг, примерно 600 мг, примерно 610 мг, примерно 620 мг, примерно 630 мг, примерно 640 мг, примерно 650 мг, примерно 660 мг, примерно 670 мг, примерно 680 мг, примерно 690 мг, примерно 700 мг, примерно 710 мг, примерно 720 мг, примерно 730 мг, примерно 740 мг, примерно 750 мг, примерно 760 мг, примерно 770 мг, примерно 780 мг, примерно 790 мг, примерно 800 мг, примерно 810 мг, примерно 820 мг, примерно 830 мг, примерно 840 мг, примерно 850 мг, примерно 860 мг, примерно 870 мг, примерно 880 мг, примерно 890 мг, примерно 900 мг, примерно 910 мг, примерно 920 мг, примерно 930 мг, примерно 940 мг, примерно 950 мг, примерно 960 мг, примерно 970 мг, примерно 980 мг, примерно 990 мг, примерно 1000 мг, примерно 1040 мг, примерно 1080 мг, примерно 1100 мг, примерно 1140 мг, примерно 1180 мг, примерно 1200 мг, примерно 1240 мг, примерно 1280 мг, примерно 1300 мг, примерно 1340 мг, примерно 1380 мг, примерно 1400 мг, примерно 1440 мг, примерно 1480 мг, примерно 1500 мг, примерно 1540 мг, примерно 1580 мг, примерно 1600 мг, примерно 1640 мг, примерно 1680 мг, примерно 1700 мг, примерно 1740 мг, примерно 1780 мг, примерно 1800 мг, примерно 1840 мг, примерно 1880 мг, примерно 1900 мг, примерно 1940 мг, примерно 1980 мг или примерно 2000 мг.

100. Способ по любому из пп. 52-96, где ингибитор контрольной точки вводят в виде дозы на основе массы.

101. Способ по любому из пп. 52-96 или 100, где ингибитор контрольной точки вводят в дозе от примерно 0,003 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,003

мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,9 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,8 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,7 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,6 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,4 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,3 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,2 мг/кг, от примерно 0,003 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 10 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 мг/кг до примерно 20 мг/кг или от примерно 20 мг/кг до примерно 25 мг/кг.

102. Способ по любому из пп. 52-96 или 100-101, где ингибитор контрольной точки вводят в дозе примерно 0,003 мг/кг, примерно 0,004 мг/кг, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,006 мг/кг, примерно 0,007 мг/кг, примерно 0,008 мг/кг, примерно 0,009 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,02 мг/кг, примерно 0,03 мг/кг, примерно 0,04 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,06 мг/кг, примерно 0,07 мг/кг, примерно 0,08 мг/кг, примерно 0,09 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 0,8 мг/кг, примерно 0,9 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 11 мг/кг, примерно 12 мг/кг, примерно 13 мг/кг, примерно 14 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 17 мг/кг, примерно 18 мг/кг, примерно 19 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 21 мг/кг, примерно 22 мг/кг, примерно 23 мг/кг, примерно 24 мг/кг или примерно 25 мг/кг.

103. Способ по любому из пп. 97-102, где дозу вводят один раз примерно в неделю, один раз примерно в две недели, один раз примерно в три недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель или один раз примерно в двенадцать недель.

104. Способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту:

(а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей

последовательность SEQ ID NO:4 и

(b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

105. Способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту:

(a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4 и

(b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

106. Способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту:

(a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4 и

(b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

107. Способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту:

(a) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

108. Способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий

введение пациенту:

(а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

109. Способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту:

(а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

110. Способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту:

(а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

111. Способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту:

(а) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID

NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

112. Способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту:

(a) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где способ представляет собой терапию первой линии.

113. Способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту:

(a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4 и

(b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

114. Способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту:

(a) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4 и

(b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

115. Способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту:

(а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4 и

(b) антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

116. Способ лечения человека, страдающего HCC, включающий введение пациенту:

(а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

117. Способ лечения человека, страдающего неоперабельной HCC, включающий введение пациенту:

(а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

118. Способ лечения человека, страдающего метастатической HCC, включающий введение пациенту:

(а) дозы примерно 480 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

119. Способ лечения человека, страдающего НСС, включающий введение пациенту:

(a) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

120. Способ лечения человека, страдающего неоперабельной НСС, включающий введение пациенту:

(a) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

121. Способ лечения человека, страдающего метастатической НСС, включающий введение пациенту:

(a) дозы примерно 960 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:4, и

(b) дозы примерно 480 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность SEQ ID NO:14,

где у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии или ее непереносимость.

122. Способ по любому из пп. 104-121, где у пациента имеется микроваскулярная инвазия НСС.

123. Способ по любому из пп. 104-121, где у пациента отсутствует микроваскулярная инвазия НСС.

124. Способ по любому из пп. 113-123, где предшествующая терапия включает сорафениб, ленватиниб, регорафениб и/или кабозантиниб.

125. Способ по любому из пп. 113-124, где пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию, пациент ранее не получал иммуноонкологическую терапию по поводу НСС, или НСС ранее не подвергали иммуноонкологической терапии.

126. Способ по любому из пп. 104-125, где пациент имеет 5 или 6 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус А по шкале Чайлда-Пью, имеет 7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус В по шкале Чайлда-Пью, или имеет 10-15 баллов по шкале Чайлда-Пью и/или статус D по шкале Чайлда-Пью.

127. Способ по любому из пп. 104-126, где пациент имеет общий функциональный статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0, 1, 2, 3 или 4.

128. Способ по любому из пп. 104-127, где пациент имеет статус 0, А, В, С или D согласно Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC) .

129. Способ по любому из пп. 104-128, где НСС представляет собой вирусную НСС.

130. Способ по любому из пп. 104-128, где НСС представляет собой невирусную НСС.

131. Способ по любому из пп. 104-130, где одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3.

132. Способ по п. 131, где по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или примерно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

133. Способ по п. 131 или 132, где по меньшей мере примерно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

134. Способ по любому из пп. 104-133, где одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1.

135. Способ по п. 134, где по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 3%, по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере

примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или примерно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

136. Способ по п. 134 или 135, где по меньшей мере примерно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

137. Способ по любому из пп. 131-133, где иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты.

138. Способ по п. 137, где инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺клетки.

139. Способ по любому из пп. 104-138, где:

(а) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 и SEQ ID NO:10, соответственно, и

(b) антитело против PD-1 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16 и SEQ ID NO:17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащие последовательность SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

140. Способ по любому из пп. 104-139, где антитело против LAG-3 содержит вариательные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит вариательные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

141. Способ по любому из пп. 104-140, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

142. Способ по любому из пп. 104-141, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или полиспецифическое антитело.

143. Способ по п. 142, где полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

144. Способ по пп. 104-140, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

145. Способ по любому из пп. 104-143, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 1 и 2,

соответственно, а антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

146. Способ по любому из пп. 104-143, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, а антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

147. Способ по любому из пп. 104-146, дополнительно включающий введение пациенту дополнительного терапевтического агента.

148. Способ по п. 147, где дополнительный терапевтический агент включает противоопухолевый агент.

149. Способ по п. 148, где противоопухолевый агент содержит ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенный агент, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

150. Способ по п. 149, где ингибитор тирозинкиназы представляет собой сорафениб, ленватиниб, регорафениб, кабозантиниб, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, эрлотиниб, пемигатиниб, эверолимус, gefитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, темсиролимус или любую их комбинацию.

151. Способ по п. 150, где антиангиогенный агент включает ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF (VEGFR), фактор роста тромбоцитов (PDGF), рецептор PDGF (PDGFR), ангиопозитин (Ang), рецепторную тирозинкиназу с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактор роста гепатоцитов (HGF), тирозинкиназу Met (с-MET), член А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерин 2 (MMRN2), белок теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор EGF (EGFR) или любую их комбинацию.

152. Способ по п. 149 или 151, где антиангиогенный агент включает бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, мибетузумаб или любую их комбинацию.

153. Способ по п. 149, где ингибитор контрольной точки включает ингибитор пути белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1), ингибитор цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), ингибитор белка Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен 3 (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-доменного иммуноглобулинового супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового

рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии 1, родственной раковоэмбриональному антигену (CEACAM-1), ингибитор G-белок-сопряженного рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка преобладающие повторы гликопротеина A (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка 1 запрограммированной клеточной смерти (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

154. Способ по п. 153, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

155. Способ по п. 154, где антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

156. Способ по п. 154 или 155, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело.

157. Способ по п. 156, где полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

158. Способ по п. 154, где антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

159. Способ по любому из пп. 154-158, где антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

160. Способ по п. 153, где ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

161. Способ по любому из пп. 149-160, где ингибитор контрольной точки включает ингибитор CTLA-4.

162. Способ по п. 161, где ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

163. Способ по п. 162, где антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

164. Способ по п. 161 или 162, где антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или полиспецифическое антитело.

165. Способ по п. 164, где полиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

166. Способ по п. 162, где антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент

F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент F_v, фрагмент scF_v, фрагмент dsF_v, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

167. Способ по любому из пп. 162-166, где антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, МК-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

168. Способ по любому из пп. 104-167, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 включают в состав для внутривенного введения.

169. Способ по любому из пп. 149-167, где ингибитор контрольной точки включают в состав для внутривенного введения.

170. Способ по любому из пп. 104-169, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 включают в отдельные составы.

171. Способ по любому из пп. 104-169, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 включают в один состав.

172. Способ по любому из пп. 168-170, где антитело против PD-1 вводят перед антителом против LAG-3.

173. Способ по любому из пп. 168-170, где антитело против LAG-3 вводят перед антителом против PD-1.

174. Способ по любому из пп. 168-171, где антитело LAG-3 и антитело против PD-1 вводят одновременно.

175. Способ по любому из пп. 104-174, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 вводят один раз примерно в неделю, один раз примерно в две недели, один раз примерно в три недели, один раз примерно в четыре недели, один раз примерно в пять недель, один раз примерно в шесть недель, один раз примерно в семь недель, один раз примерно в восемь недель, один раз примерно в девять недель, один раз примерно в десять недель, один раз примерно в одиннадцать недель или один раз примерно в двенадцать недель.

176. Способ по п. 175, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят один раз в четыре недели.

По доверенности