

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391235** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.08.07

(22) Дата подачи заявки
2021.10.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) **ТЕРАПИЯ АНТАГОНИСТОМ LAG-3 ПРИ РАКЕ ЛЕГКИХ**

(31) **63/104,744; 63/110,210**

(32) **2020.10.23; 2020.11.05**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/056241**

(87) **WO 2022/087402 2022.04.28**

(71) Заявитель:

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

(72) Изобретатель:

**Томс Лоуренс Дэвид, Бассиано Пол
Эндрю (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких, с использованием антагониста белка гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). В некоторых аспектах способ включает комбинацию антагониста LAG-3 с дополнительным терапевтическим средством (например, ингибитором пути программируемой гибели-1) и/или противоопухолевой терапией (например, химиотерапией, такой как двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины).

A1

202391235

202391235

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577846EA/042

ТЕРАПИЯ АНТАГОНИСТОМ LAG-3 ПРИ РАКЕ ЛЕГКИХ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке РСТ испрашивают приоритет по временным заявкам США №№ 63/104744, поданной 23 октября 2020 года, и 63/110210, поданной 5 ноября 2020 года, включенных в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ССЫЛКА НА СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ ПОСРЕДСТВОМ EFS-WEB

[0002] Содержание поданного в электронном виде списка последовательностей (название: 3338_240PC02_Seqlisting_ST25.txt; размер: 94766 байт; и дата создания: 21 октября 2021 года) включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Настоящее изобретение относится к способам лечения людей, страдающих раком легких, включающим антагонист белка гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Рак легких, и особенно немелкоклеточный рак легких (NSCLC), остается основной причиной онкологической смертности по всему миру, на долю которой приходится приблизительно 18% всех случаев смерти от онкологических заболеваний (Jenal A, et al., *CA Cancer J. Clin.* 2011;61:69-90).

[0005] До недавнего времени лечением пациентов с NSCLC на поздней стадии, опухоли которых не имели генетического изменения, которое могло бы служить мишенью, являлась цитотоксическая химиотерапия в отдельности. Несмотря на лечение, пациенты с метастатическим NSCLC, подвергнутым лечению посредством двухкомпонентной химиотерапии препаратами платины, имели медиану выживаемости приблизительно 10 месяцев и 5-летний коэффициент выживаемости менее 5%. Внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на путь передачи сигнала PD-1, в лечение пациентов с NSCLC, имело значимый эффект в отношении выживаемости пациентов. Антитело против PD-1 пембролизумаб в комбинации с химиотерапией при лечении первой линии демонстрировало улучшение общей выживаемости пациентов с NSCLC по сравнению с химиотерапией в отдельности (Gandhi L, et al., *N. Engl. J. Med.* 2018;378:2078-2092; Paz-Ares L, et al., *N. Engl. J. Med.* 2018;379:2040-2051). Позднее антитело против PD-1 ниволумаб с антителом против CTLA-4 ипилимумабом, а также ниволумаб с ипилимумабом в комбинации с химиотерапией также демонстрировали преимущество относительно химиотерапии в этих условиях (Peters S, et al., *Annals of Oncology* 2019;30 (suppl_5):v851-v934; Reck M, *J. Clin. Oncol.* 2020; (suppl):abstr. 9501). Однако, несмотря на этот прогресс, медиана выживаемости у пациентов с метастатическим NSCLC при терапии первой линии составляет приблизительно 22 месяца в выборке пациентов с неплоскоклеточным раком и 15,9 месяцев в выборке пациентов с плоскоклеточным раком (Paz-Ares L, et al.; Gadgeel S, et al., *J. Clin. Oncol.*

2020;38(14):1505-1517).

[0006] Существует потребность в улучшенных способах лечения людей, страдающих раком легких.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких, включающему введение индивидууму антагониста белка гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3) и двухкомпонентной химиотерапии препаратами платины (PDCT).

[0008] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии.

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

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

[0011] В некоторых аспектах индивидуум прогрессировал при предшествующей терапии.

[0012] В некоторых аспектах рак легких рецидивирует после мультимодальной терапии местнораспространенного рака легких.

[0013] В некоторых аспектах индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии злокачественного новообразования, индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких или индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких на поздней стадии или метастатического рака легких.

[0014] В некоторых аспектах индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии, индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии рака легких, или рак легких является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии.

[0015] В некоторых аспектах рак легких является нерезектабельным раком, раком на поздней стадии, рецидивирующим и/или метастатическим раком.

[0016] В некоторых аспектах индивидуум страдает раком легких IV стадии.

[0017] В некоторых аспектах рак легких является мелкоклеточным раком легких.

[0018] В некоторых аспектах рак легких является немелкоклеточным раком легких (NSCLC). В некоторых аспектах NSCLC имеет плоскоклеточную или неплоскоклеточную гистологию.

[0019] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100%

иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты являются CD8⁺ клетками.

[0020] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0021] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 является антителом против LAG-3.

[0022] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является полноразмерным антителом.

[0023] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является переориентирующимся антителом с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0024] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0025] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является BMS-986016 (релатлимабом), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10, фавезелимабом), REGN3767 (фианлимабом), GSK2831781, гуманизированным BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимабом), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb841 (XmAb22841), MGD013 (теботелимабом), BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, RO7247669, INCAGN02385, IBI-110, EMB-02, IBI-323, LBL-007, ABL501 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0026] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4.

[0027] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 8; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10.

[0028] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.

[0029] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

[0030] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно.

[0031] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 является растворимым полипептидом LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 является слитым полипептидом. 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 с по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99%, или приблизительно 100% идентичности последовательностей в отношении SEQ ID NO: 22. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит увеличивающий время полужизни остаток. В некоторых аспектах увеличивающий время полужизни остаток содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующий остаток, гэкилирующий остаток, XTEN, пэгилирующий остаток, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 является IMP321 (эфтилагимодом альфа).

[0032] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 составляют для внутривенного введения.

[0033] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в фиксированной дозе.

[0034] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе от по меньшей мере приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от

мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг или от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг.

[0038] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг, приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,005 мг/кг, приблизительно 0,006 мг/кг, приблизительно 0,007 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,009 мг/кг, приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,02 мг/кг, приблизительно 0,03 мг/кг, приблизительно 0,04 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,06 мг/кг, приблизительно 0,07 мг/кг, приблизительно 0,08 мг/кг, приблизительно 0,09 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 9,0 мг/кг, приблизительно 10,0 мг/кг, приблизительно 11,0 мг/кг, приблизительно 12,0 мг/кг, приблизительно 13,0 мг/кг, приблизительно 14,0 мг/кг, приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно 16,0 мг/кг, приблизительно 17,0 мг/кг, приблизительно 18,0 мг/кг, приблизительно 19,0 мг/кг, приблизительно 20,0 мг/кг, приблизительно 21,0 мг/кг, приблизительно 22,0 мг/кг, приблизительно 23,0 мг/кг, приблизительно 24,0 мг/кг или приблизительно 25,0 мг/кг.

[0039] В некоторых аспектах дозу вводят приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в три недели, приблизительно один раз в четыре недели, приблизительно один раз в пять недель, приблизительно один раз в шесть недель, приблизительно один раз в семь недель, приблизительно один раз в восемь недель, приблизительно один раз в девять недель, приблизительно один раз в десять недель, приблизительно один раз в одиннадцать недель или приблизительно один раз в двенадцать недель.

[0040] В некоторых аспектах PDCT включает соединение платины в комбинации с аналогом нуклеозида, антимераболитом, таксаном, алкалоидом барвинка или ингибитором

топоизомеразы. В некоторых аспектах соединение платины является цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином, сатраплатином, пикоплатином, недаплатином, триплатином, липоплатином или фенантриплатином. В некоторых аспектах соединение платины является цисплатином. В некоторых аспектах соединение платины является карбоплатином. В некоторых аспектах аналог нуклеозида является цитарабином, гемцитабином, ламивудином, энтекавиром или телбивудином. В некоторых аспектах аналог нуклеозида является гемцитабином. В некоторых аспектах антиметаболит является капецитабином, кладрибином, клофарабином, цитарабином, флоксуридином, флударабином, фторурацилом, меркаптопурином, метотрексатом, пеметрекседом, пентостатином, пралатрексатом или тиогуанином. В некоторых аспектах антиметаболит является пеметрекседом. В некоторых аспектах таксан является паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом или кабазитакселом. В некоторых аспектах алкалоид барвинка является винбластином, винкристином, винорелбином, виндезином, винкаминолом, винеридином или винбурнином. В некоторых аспектах алкалоид барвинка является винорелбином или винбластином. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является этопозидом, митоксантроном, доксорубицином, иринотеканом, топотеканом или камптотецином. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является этопозидом. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является иринотеканом.

[0041] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином, пеметрекседом, паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом, винорелбином, винбластином, этопозидом или иринотеканом.

[0042] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с паклитакселом или альбумин-связанным паклитакселом.

[0043] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с пеметрекседом.

[0044] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение индивидууму дополнительного терапевтического средства. В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство включает противоопухолевое средство. В некоторых аспектах противоопухолевое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, соединение платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0045] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы включает афатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, гефитиниб, осимертиниб, алектиниб, бригаатиниб, церитиниб, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб, ларотректиниб или любую их комбинацию.

[0046] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает ингибитор

фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназного рецептора с Ig-подобными и EGF-подобными доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.

[0047] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0048] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек включает ингибитор пути программируемой гибели-1 (PD-1), ингибитор белка цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым и ITIM-доменом (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор содержащего V-домен Ig супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулин-подобный лектин, связывающий сиаловую кислоту-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии-1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор преобладающих повторов гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка программируемой гибели-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0049] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек включает ингибитор пути PD-1.

[0050] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-1 и/или антителом против PD-L1.

[0051] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-1.

[0052] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является полноразмерным антителом.

[0053] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В

некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0054] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0055] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, PDR001 (спартализумабом), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимабом, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0056] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0057] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 16; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 19; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 20.

[0058] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0059] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0060] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является растворимым полипептидом PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 является слитым полипептидом. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий-фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит увеличивающий время полужизни остаток. В некоторых аспектах увеличивающий время полужизни остаток содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующий остаток, гэкилирующий остаток, XTEN, пэгилирующий остаток, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 является AMP-224.

[0061] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-L1.

[0062] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является полноразмерным антителом.

[0063] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0064] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0065] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является BMS-936559, атезолизумабом, дурвалумабом, авелумабом, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0066] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является BMS-986189.

[0067] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек включает ингибитор CTLA-4.

[0068] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 является антителом против CTLA-4.

[0069] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является полноразмерным антителом.

[0070] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0071] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0072] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является ипилимумабом, тремелимумабом, MK-1308, AGEN-1884 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0073] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

[0074] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют отдельно. В некоторых аспектах каждый ингибитор контрольных точек составляют отдельно, если ингибитор контрольных точек включает более одного ингибитора контрольных точек. В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят перед антагонистом LAG-3. В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят перед ингибитором контрольных точек.

[0075] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют совместно. В некоторых аспектах два или более ингибитора контрольных

точек составляют совместно, если ингибитор контрольных точек включает более одного ингибитора контрольных точек.

[0076] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек вводят одновременно.

[0077] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в фиксированной дозе.

[0078] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе по меньшей мере от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1200 мг или от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг.

[0079] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе приблизительно 0,25 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,25 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,75 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 2,25 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,75 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,25 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 3,75 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,25 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 4,75 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 5,25 мг, приблизительно 5,5 мг, приблизительно 5,75 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 6,25 мг, приблизительно 6,5 мг, приблизительно 6,75 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 7,25 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 7,75 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 8,25 мг, приблизительно 8,5 мг, приблизительно 8,75 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 9,25 мг, приблизительно 9,5 мг, приблизительно

приблизительно 12,0 мг/кг, приблизительно 13,0 мг/кг, приблизительно 14,0 мг/кг, приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно 16,0 мг/кг, приблизительно 17,0 мг/кг, приблизительно 18,0 мг/кг, приблизительно 19,0 мг/кг, приблизительно 20,0 мг/кг, приблизительно 21,0 мг/кг, приблизительно 22,0 мг/кг, приблизительно 23,0 мг/кг, приблизительно 24,0 мг/кг или приблизительно 25,0 мг/кг.

[0083] В некоторых аспектах дозу вводят приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в три недели, приблизительно один раз в четыре недели, приблизительно один раз в пять недель, приблизительно один раз в шесть недель, приблизительно один раз в семь недель, приблизительно один раз в восемь недель, приблизительно один раз в девять недель, приблизительно один раз в десять недель, приблизительно один раз в одиннадцать недель или приблизительно один раз в двенадцать недель.

[0084] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, и (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0085] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0086] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии.

[0087] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию второй линии.

[0088] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию третьей линии.

[0089] В некоторых аспектах индивидуум прогрессирует при предшествующей терапии.

[0090] В некоторых аспектах рак легких является нерезектабельным раком, раком на поздней стадии, рецидивирующим и/или метастатическим раком.

[0091] В некоторых аспектах индивидуум страдает раком легких IV стадии.

[0092] В некоторых аспектах рак легких является мелкоклеточным раком легких.

[0093] В некоторых аспектах рак легких является немелкоклеточным раком легких (NSCLC). В некоторых аспектах NSCLC имеет плоскоклеточную гистологию. В некоторых аспектах NSCLC имеет неплоскоклеточную гистологию.

[0094] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение PDCT. В некоторых аспектах PDCT включает соединение платины в комбинации с аналогом нуклеозида, антиметаболитом, таксаном, алкалоидом барвинка или ингибитором топоизомеразы. В некоторых аспектах соединение платины является цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином, сатраплатином, пикоплатином, недаплатином, триплатином, липоплатином или фенантриплатином. В некоторых аспектах соединение платины является цисплатином. В некоторых аспектах соединение платины является карбоплатином. В некоторых аспектах аналог нуклеозида является цитарабином, гемцитабином, ламивудином, энтекавиром или телбивудином. В некоторых аспектах аналог нуклеозида является гемцитабином. В некоторых аспектах антиметаболит является капецитабином, кладрибином, клофарабином, цитарабином, флоксуридином, флударабином, фторурацилом, меркаптопурином, метотрексатом, пеметрекседом, пентостатином, пралатрексатом или тиогуанином. В некоторых аспектах антиметаболит является пеметрекседом. В некоторых аспектах таксан является паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом или кабазитакселом. В некоторых аспектах алкалоид барвинка является винбластином, винкристином, винорелбином, виндезином, винкаминолом, винеридином или винбурнином. В некоторых аспектах алкалоид барвинка является винорелбином или винбластином. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является этопозидом, митоксантроном, доксорубицином, иринотеканом, топотеканом или камптотецином. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является этопозидом. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является иринотеканом. В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином, пеметрекседом, паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом, винорелбином, винбластином, этопозидом или иринотеканом. В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с паклитакселом или альбумин-связанным паклитакселом. В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с пеметрекседом.

[0095] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (a) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены

CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 200 мг/м² паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0096] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 200 мг/м² паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0097] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 100 мг/м² альбумин-связанного паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0098] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг

антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 100 мг/м² альбумин-связанного паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0099] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 5 мг/мл·мин или приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0100] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 5 мг/мл·мин или приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0101] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и

домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (c) PDCT, включающей: (i) дозу приблизительно 75 мг/м² цисплатина, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0102] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (a) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (c) PDCT, включающей: (i) дозу приблизительно 75 мг/м² цисплатина, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0103] В некоторых аспектах рак легких рецидивирует после мультимодальной терапии местнораспространенного рака легких.

[0104] В некоторых аспектах индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии злокачественного новообразования, индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких или индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких на поздней стадии или метастатического рака легких.

[0105] В некоторых аспектах индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии, индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии рака легких, или рак легких является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии.

[0106] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере

приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты являются CD8⁺ клетками.

[0107] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0108] В некоторых аспектах (a) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в 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 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно.

[0109] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0110] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является полноразмерным антителом.

[0111] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0112] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1

является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0113] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0114] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0115] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение индивидууму дополнительного терапевтического средства. В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство включает противоопухолевое средство. В некоторых аспектах противоопухолевое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, соединение платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антимераболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0116] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы является афатинибом, эрлотинибом, дакомитинибом, гефитинибом, осимертинибом, алектинибом, бригаинибом, церитинибом, кризотинибом, лорлатинибом, энтректинибом, дабрафенибом, траметинибом, вемурафенибом, ларотректинибом или любой их комбинацией.

[0117] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецептора тирозинкиназного рецептора с Ig-подобными и EGF-подобными доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.

[0118] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает бевацизумаб, рамуцизумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0119] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек включает ингибитор пути программируемой гибели-1 (PD-1), ингибитор белка цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым и ITIM-доменом (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домены Т-клеточного иммуноглобулина и

муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор содержащего V-домен Ig супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулин-подобного лектина, связывающего сиаловую кислоту-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии-1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор преобладающих повторов гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка программируемой гибели-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0120] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-L1.

[0121] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является полноразмерным антителом.

[0122] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0123] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0124] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является BMS-936559, атезолизумабом, дурвалумабом, авелумабом, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0125] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является BMS-986189.

[0126] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек включает ингибитор CTLA-4.

[0127] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 является антителом против CTLA-4.

[0128] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является полноразмерным антителом.

[0129] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или

биспецифическим антителом.

[0130] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0131] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является ипилимумабом, тремелимумабом, МК-1308, AGEN-1884 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0132] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют для внутривенного введения.

[0133] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

[0134] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют отдельно.

[0135] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют совместно.

[0136] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят перед антителом против LAG-3.

[0137] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят перед антителом против PD-1.

[0138] В некоторых аспектах LAG-3 антитело и антитело против PD-1 вводят одновременно.

[0139] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят приблизительно один раз в три недели. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят в день 1 каждого трехнедельного цикла. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят внутривенно из одного мешка для внутривенной инфузии в течение приблизительно 30 минут.

[0140] В некоторых аспектах PDCT вводят каждые три недели. В некоторых аспектах PDCT вводят в течение до приблизительно 4 трехнедельных циклов.

[0141] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (a) 360 мг антитела против LAG-3 и (b) 360 мг антитела против PD-1.

[0142] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (a) 720 мг антитела против LAG-3 и (b) 360 мг антитела против PD-1

[0143] В некоторых аспектах (a) антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, и (b) антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0144] В некоторых аспектах (a) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и

CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в 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 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно.

[0145] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0146] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является полноразмерным антителом.

[0147] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0148] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0149] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0150] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0151] Настоящее изобретение относится к набору для лечения человека, страдающего раком легких, содержащему: (a) 360 мг антитела против LAG-3; (b) 360 мг антитела против PD-1; и (c) инструкции по использованию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего раком легких.

[0152] Настоящее изобретение относится к набору для лечения человека, страдающего раком легких, содержащему: (a) 720 мг антитела против LAG-3; (b) 360 мг антитела против PD-1; и (c) инструкции по использованию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего раком легких.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0153] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких (например, немелкоклеточным раком легких (NSCLC)), включающему введение индивидууму антагониста LAG-3 (например, антитела против LAG-3). Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения человека, страдающего раком легких, где способ представляет собой терапию первой, второй или третьей линии. Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения человека, страдающего раком легких IV стадии или рецидивирующим раком легких. Настоящее изобретение относится к способам лечения человека, страдающего раком легких, включающим противоопухолевую терапию и/или терапевтическое средство в комбинации с антагонистом LAG-3, таким как химиотерапия (например, двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины) и/или ингибитор пути PD-1 (например, антитело против PD-1).

I. Термины

[0154] Для лучшего понимания настоящего изобретения сначала определены некоторые термины. В рамках заявки, если иное не определено в настоящем описании, каждый из следующих терминов должен обладать приведенным ниже значением. Дополнительные определения приведены на всем протяжении заявки. Следует отметить, что термин для определения элемента в единственном числе относится к одному или более этих элементов; например, термин "нуклеотидная последовательность" следует понимать как представляющий одну или более нуклеотидных последовательностей. В связи с этим, термины "один", "один или более" и "по меньшей мере один" можно использовать в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0155] В рамках изобретения термин "и/или" следует рассматривать как конкретное определение каждого из двух определенных признаков или компонентов вместе с другим или без него. Таким образом, термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А и/или В" в настоящем описании, предназначен для включения "А и В", "А или В", "А" (в отдельности) и "В" (в отдельности). Аналогично, термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", предназначен для включения каждого 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 (в отдельности); В (в отдельности) и С (в отдельности).

[0156] Следует понимать, что, если аспекты описаны в настоящем описании с помощью термина "содержащий", в остальном аналогичные аспекты, описанные с помощью терминов "состоящий из" и/или "состоящий, по существу, из", также приведены.

[0157] Термины "приблизительно" или "состоящий, по существу, из" относятся к значению или композиции, находящемуся в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретного значения или композиции, как определено специалист в этой области, что будет частично зависеть от того, как значение или композицию измеряют или определяют, т.е. пределов системы измерения. Например, термины

"приблизительно" или "состоящий, по существу, из" может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в этой области. Альтернативно, термины "приблизительно" или "состоящий, по существу, из" может означать диапазон до 10% или 20% (т.е. $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, приблизительно 3 мг могут включать любое число от 2,7 мг до 3,3 мг (в случае 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (в случае 20%). Кроме того, в частности в отношении биологических систем или процессов, термины могут означать "до порядка величины" или "до 5-кратного значения". Если в заявке и формуле изобретения приведены конкретные значения или композиции, если не указано иначе, значение терминов "приблизительно" или "состоящий, по существу, из" следует принять в пределах приемлемого диапазона погрешности для этого конкретного значения или композиции.

[0158] Как представлено в настоящем описании, любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, его долей (таких как одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иначе.

[0159] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают значением, общепринятым понятным специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение. Например, в Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular biology, 5th ed., 2013, Academic Press; и the Oxford Dictionary Of Biochemistry and Molecular biology, 2006, Oxford University Press приведен общий словарь многих терминов, используемых в настоящем описании.

[0160] Единицы, префиксы и символы обозначены по форме, принятой в Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

[0161] Заголовки, приведенные в настоящем описании, не ограничивают различные аспекты изобретения, представленные на всем протяжении настоящего описания. Таким образом, термины, определенные непосредственно ниже, полнее определены на всем протяжении настоящего описания.

[0162] Термин "антагонист" должен включать, в качестве неограничивающих примеров, любую молекулу, способную блокировать, снижать или иначе ограничивать взаимодействие или активность молекулы-мишени (например, LAG-3). В некоторых аспектах антагонист является антителом. В других аспектах антагонист включает низкомолекулярное соединение. Термины "антагонист" и "ингибитор" используют в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0163] Термин "антитело" (Ab) должен включать, в качестве неограничивающих примеров, гликопротеин иммуноглобулин, специфически связывающийся с антигеном и содержащий по меньшей мере две тяжелые цепи (H) и две легкие цепи (L), соединенные дисульфидными связями. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой цепи

(сокращенно обозначаемую в настоящем описании как V_H) и константную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем описании как C_H). Константная область тяжелой цепи содержит три константных домена, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем описании как V_L) и константную область легкой цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем описании как C_L). Константная область легкой цепи содержит один константный домен, C_L . Области V_H и V_L можно дополнительно разделять на области гипервариабельности, обозначаемые как определяющие комплементарность области (CDR), чередующиеся с областями, являющимися более консервативными, обозначаемыми как каркасные области (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, расположенные от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелых и легких цепей составляют связывающий домен, взаимодействующий с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами организма-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 определено иное, аминокислоты в переменных областях пронумерованы с использованием системы нумерации Kabat и аминокислоты в константных областях пронумерованы с использованием системы EU.

[0164] Иммуноглобулин могут происходить из любых общеизвестных изотипов, включая, в качестве неограничивающих примеров, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также известны специалистам в этой области и включают, в качестве неограничивающих примеров, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. Термин "изотип" относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), кодируемого генами константной области тяжелой цепи. Термин "антитело" включает, в качестве примера, природные и неприродные антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или не принадлежащие человеку антитела; полностью синтетические антитела; одноцепочечные антитела; моноспецифические антитела; биспецифические антитела и мультиспецифические антитела. Не принадлежащее человеку антитело можно гуманизировать рекомбинантными способами для снижения их иммуногенности у людей. Если не указано конкретно, и если контекст не указывает на иное, термин "антитело" также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из указанных выше иммуноглобулинов и включает моновалентный и бивалентный фрагмент или часть, сохраняющую способность специфически связываться с антигеном, связываемым целым иммуноглобулином. Примеры "антигенсвязывающей части" или "антигенсвязывающего фрагмента" включают: (1) Fab-фрагмент (фрагмент после расщепления папаином) или схожий моновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , L_C и C_{H1} ; (2) $F(ab')_2$ -фрагмент (фрагмент после расщепления пепсином) или схожий бивалентный фрагмент,

содержащий два Fab-фрагмента, соединенные дисульфидным мостиком в шарнирной области; (3) Fd-фрагмент состоящий из доменов V_H и CH1; (4) Fv-фрагмент, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча; (5) фрагмент однодоменного антитела (dAb) (Ward et al., (1989) Nature 341:544-46), состоящий из домена V_H; (6) двойное однодоменное антитело, состоящее из двух доменов V_H, связанных в шарнирной области (переориентирующиеся антитела с двойной аффинностью (DART)); или (7) иммуноглобулин с двойным переменным доменом. Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, V_L и V_H, кодируются отдельными генами, их можно соединять рекомбинантными способами с помощью синтетического линкера, что позволяет получать их в виде единой белковой цепи, в которой области V_L и V_H спарены с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883).

[0165] Термин "выделенное антитело" относится к антителу, по существу несодержащему другие антитела, имеющие разные антигенные специфичности (например, выделенное антитело, специфически связывающееся с LAG-3, по существу, не содержит антитела, которые не связываются специфически с LAG-3). Однако, выделенное антитело, специфически связывающееся с LAG-3, может иметь перекрестную реактивность в отношении других антигенов, таких как молекулы LAG-3 других биологических видов. Кроме того, выделенное антитело может, по существу, не содержать другие клеточные материалы и/или химические вещества.

[0166] Термин "моноклональное антитело" ("mAb") относится к неприродному препарату молекул антител одного молекулярного состава, т.е. молекул антител, первичные последовательности которых являются, по существу, идентичными, и демонстрирующими одну специфичность связывания и аффинность для конкретного эпитопа. mAb является примером выделенного антитела. MAб можно получать гибридомными, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в этой области.

[0167] Термин антитело "человека" (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых каркасные области и области CDR получены из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также получена из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Антитела человека по изобретению могут включать аминокислотные остатки, неcodируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, встроенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*). Однако, в рамках изобретения термин "антитело человека" не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, пересажены на каркасные последовательности человека. Термины антитела "человека" и "полностью человеческие" антитела используют

в качестве синонимов.

[0168] Термин "гуманизированное антитело" относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все из аминокислот вне доменов CDR не принадлежащего человеку антитела заменены соответствующими аминокислотами, полученными из иммуноглобулинов человека. В одном из аспектов гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все из аминокислот вне доменов CDR заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, при этом некоторые, большинство или все аминокислоты в одной или более областях CDR не заменены. Небольшие добавления, делеции, инсерции, замены или модификации аминокислот допустимы при условии, что они не мешают способности антитела связываться с конкретным антигеном. "Гуманизированное" антитело сохраняет антигенную специфичность, схожую с таковой у исходного антитела.

[0169] Термин "химерное антитело" относится к антителу, в котором переменные области получены из одного вида, а константные области получены из другого вида, такому как антитело, в котором переменные области получены из антитела мыши, а константные области получены из антитела человека.

[0170] Термин "антитело против антигена" относится к антителу, специфически связывающемуся с антигеном. Например, антитело против LAG-3 специфически связывается с LAG-3.

[0171] Термин "LAG-3" относится к гену активации лимфоцитов-3. Термин "LAG-3" включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. Например, антитела, специфические для белка LAG-3 человека, в некоторых случаях, могут перекрестно реагировать с белком LAG-3 иного вида, чем человек. В других аспектах антитела, специфические для белка LAG-3 человека, могут являться полностью специфическими для белка LAG-3 человека и не демонстрировать видовую или другую перекрестную реактивность или могут перекрестно реагировать с LAG-3 некоторых других видов, но не всех других видов (например, перекрестно реагировать с LAG-3 обезьяны, но не LAG-3 мыши). Термин "LAG-3 человека" относится к последовательности LAG-3 человека, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 человека, имеющая регистрационный номер GenBank NP_002277. Термин "LAG-3 мыши" относится к последовательности LAG-3 мыши, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 мыши, имеющая регистрационный номер GenBank NP_032505. LAG-3 также известен в этой области, например, как CD223. Последовательность LAG-3 человека может отличаться от LAG-3 человека с регистрационным номером GenBank NP_002277 наличием, например, консервативных мутаций или мутаций в неконсервативных областях, и LAG-3 имеет, по существу, ту же биологическую функцию, что и LAG-3 человека с регистрационным номером GenBank NP_002277. Например, биологическая функция LAG-3 человека представляет собой наличие эпитопа во внеклеточном домене LAG-3, специфически связываемого антителом по изобретению, или биологическая функция LAG-3 человека представляет собой связывание с молекулами МНС класса II.

[0172] Конкретная последовательность LAG-3 человека, как правило, будет по меньшей мере на приблизительно 90% идентичной по аминокислотной последовательности LAG-3 человека с регистрационным номером GenBank NP_002277 и содержит аминокислотные остатки, позволяющие идентифицировать аминокислотную последовательность как принадлежащую человеку при сравнении с аминокислотными последовательностями LAG-3 других видов (например, мыши). В некоторых случаях LAG-3 человека может являться по меньшей мере на приблизительно 95% или даже по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентичной по аминокислотной последовательности LAG-3 с регистрационным номером GenBank NP_002277. В некоторых аспектах последовательность LAG-3 человека будет иметь не более 10 отличий аминокислот от последовательности LAG-3 с регистрационным номером GenBank NP_002277. В некоторых аспектах LAG-3 человека может иметь не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 отличия аминокислот от последовательности LAG-3 с регистрационным номером GenBank NP_002277.

[0173] Термин "белок программируемой гибели-1 (PD-1)" относится к иммуноингибиторному рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется, главным образом, на предварительно активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. В рамках изобретения термин "PD-1" включает PD-1 человека (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полную последовательность hPD-1 можно найти под регистрационным номером GenBank U64863. "PD-1" и "рецептор PD-1" используют в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0174] Термин "антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4)" относится к иммуноингибиторному рецептору, принадлежащему к семейству CD28. CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также обозначаемыми как B7-1 и B7-2, соответственно). В рамках изобретения термин "CTLA-4" включает CTLA-4 человека (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 регистрационным номером GenBank AAB59385.

[0175] "Лиганд белка программируемой гибели-1 (PD-L1)" является одним из двух гликопротеиновых лигандов поверхности клетки для PD-1 (другим является PD-L2), отрицательно регулирующим активацию Т-клеток и секрецию цитокинов после связывания с PD-1. В рамках изобретения термин "PD-L1" включает PD-L1 человека (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полную последовательность hPD-L1 можно найти под регистрационным номером GenBank Q9NZQ7.

[0176] В рамках изобретения "лиганд белка программируемой гибели-2 (PD-L2)" включает PD-L2 человека (hPD-L2), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L2 и

аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L2. Полную последовательность hPD-L2 можно найти под регистрационным номером GenBank Q9BQ51.

[0177] В рамках изобретения термин "пациент" включает любого пациента, страдающего раком легких (например, NSCLC). Термины "индивидуум" и "пациент" используют в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0178] Термин "введение" относится к физическому введению терапевтического средства индивидууму (например, композиции или состава, содержащего терапевтическое средство) с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в этой области. Примеры путей введения включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, интраперитонеальный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, посредством инъекции или инфузии. В рамках изобретения фраза "парентеральное введение" означает способы введения, иные, чем энтеральное и топическое введение, как правило, посредством инъекции, и включает, в качестве неограничивающих примеров, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых аспектах состав вводят непарантеральным путем, в некоторых аспектах - перорально. Другие непарантеральные пути включают топический, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или топический. Введение также можно осуществлять, например, однократно, множество раз и/или за один или более продолжительных периодов.

[0179] Термин "лечение" или "терапия" индивидуума относится к любому типу вмешательства или способа, осуществляемого в отношении индивидуума, или введения активного средства индивидууму с целью реверсирования, облегчения, улучшения, ингибирования, замедления прогрессирования, развития, тяжести или рецидивирования симптома, осложнения или состояния или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием. "Критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях" (RECIST) представляют собой меру эффективности лечения и установленные правила определения ответа, стабилизации или прогрессирования опухолей во время лечения. RECIST 1.1 представляют собой текущее руководство по измерению солидных опухолей и определениям для объективной оценки изменения размера опухоли для использования в клинических испытаниях злокачественных новообразований взрослых и детей.

[0180] В рамках изобретения термин "эффективное лечение" относится к лечению, приводящему к благоприятному эффекту, например, улучшению по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может иметь форму улучшения относительно базового уровня, т.е. улучшения относительно измерения или

наблюдения, сделанного перед началом терапии в соответствии со способом. Благоприятный эффект также может иметь форму прекращения, замедления, задержки или стабилизации неблагоприятного прогрессирования маркера солидной опухоли. Термин "эффективное лечение" может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение, например, может снижать боль у пациента, снижать размер и/или количество очагов, снижать или предотвращать метастазирование опухоли и/или замедлять рост опухоли.

[0181] Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, обеспечивающему желаемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Этот результат может представлять собой снижение, улучшение, временное облегчение, уменьшение, замедление 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, чтобы вызвать уменьшение опухоли и/или снижение скорости роста опухоли (например, супрессировать рост опухоли) или замедлять другую нежелательную пролиферацию клеток. В некоторых аспектах эффективное количество является количеством, достаточным для профилактики или задержки рецидивирования опухоли. Эффективное количество можно вводить за одно или более введений. Эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) снижать количество злокачественных клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, задерживать, замедлять в некоторой степени и останавливать инфильтрацию злокачественных клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (т.е. замедлять в некоторой степени и останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или задерживать возникновение и/или рецидивирование опухоли; и/или (vii) облегчать в некоторой степени один или более из симптомов, ассоциированных со злокачественным новообразованием. В одном из примеров "эффективное количество" является количеством антитела против LAG-3 в отдельности или количеством антитела против LAG-3 и количеством дополнительного терапевтического средства (например, антитела против PD-1) в комбинации, имеющей клинически доказанное влияние на значимое уменьшение злокачественного новообразования или замедление прогрессирования злокачественного новообразования, такого как солидная опухоль на поздней стадии.

[0182] В рамках изобретения термин "фиксированная доза" означает дозу, которую вводят пациенту без учета веса или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированную дозу не представляют как дозу мг/кг, а скорее как абсолютное количество средства (например, количество в мкг или мг).

[0183] Использование термина "комбинация фиксированных доз" в отношении композиции по изобретению означает, что два или более разных ингибиторов, как представлено в настоящем описании (например, антитела против LAG-3 и антитела против PD-1), в единой композиции присутствуют в композиции в конкретных

(фиксированных) соотношениях. 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 представляет собой по меньшей мере приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно 1:140, приблизительно 1:160, приблизительно 1:180, приблизительно 1:200, приблизительно 200:1, приблизительно 180:1, приблизительно 160:1, приблизительно 140:1, приблизительно 120:1, приблизительно 100:1, приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1, или приблизительно 2:1 мг первого ингибитора на мг второго ингибитора. Например, соотношение 2:1 первого ингибитора и второго ингибитора может означать, что флакон может содержать приблизительно 720 мг первого ингибитора и 360 мг второго ингибитора или приблизительно 12 мг/мл первого ингибитора и 6 мг/мл второго ингибитора.

[0184] Термин "доза, рассчитанная на вес", как обозначают в настоящем описании, означает, что дозу, которую вводят пациенту, вычисляют по массе тела пациента.

[0185] В рамках изобретения термин "интервал введения" означает количество времени, проходящее между введения индивидууму многочисленных доз состава, представленного в настоящем описании. Таким образом, интервал введения можно указывать в виде диапазонов.

[0186] В рамках изобретения термин "частота введения" относится к частоте введения доз состава, представленного в настоящем описании, в указанное время. Частоту введения можно указывать в виде количества доз за указанное время, например, один раз в неделю или один раз в две недели и т.д.

[0187] В рамках изобретения термины "приблизительно один раз в неделю", "приблизительно один раз в две недели" или любые другие схожие термины в отношении интервала введения означают приблизительное количество, и термин "приблизительно один раз в неделю" может включать каждые семь дней \pm два дня, т.е. каждые 5-9 дней. Таким образом, частота введения "один раз в неделю" может представлять собой каждые пять дней, каждые шесть дней, каждые семь дней, каждые восемь дней или каждые девять дней. Термин "приблизительно один раз в три недели" может включать каждый 21 день \pm 3 дня, т.е. каждые 25-31 день. Схожие приближения используют, например, в отношении приблизительно одного раза в две недели, приблизительно одного раза в четыре недели, приблизительно одного раза в пять недель, приблизительно одного раза в шесть недель,

приблизительно одного раза в семь недель, приблизительно одного раза в восемь недель, приблизительно одного раза в девять недель, приблизительно одного раза в десять недель, приблизительно одного раза в одиннадцать недель и приблизительно одного раза в двенадцать недель. В некоторых аспектах интервал введения приблизительно один раз в шесть недель или приблизительно один раз в двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день в первую неделю, а затем следующую дозу можно вводить в любой день в шестую или двенадцатую неделю, соответственно. В других аспектах интервал введения приблизительно один раз в шесть недель или приблизительно один раз в двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в конкретный день первой недели (например, понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недель (т.е. понедельник), соответственно.

[0188] В рамках изобретения "нежелательное явление" (АЕ) является любым неблагоприятным и, как правило, непреднамеренным или нежелательным признаком (включая аномальные лабораторные данные), симптомом или заболеванием, ассоциированным с использованием лечения. Например, нежелательное явление может быть ассоциировано с активацией иммунной системой или экспансией клеток иммунной системы (например, Т-клеток) в ответ на лечение. Лечение может иметь одно или более ассоциированных АЕ, и каждое АЕ может иметь один и тот же или разный уровень тяжести.

[0189] В рамках изобретения термин "опухоль" относится к любой массе ткани, являющейся результатом избыточного роста или пролиферации клеток, доброкачественных (незлокачественных) или злокачественных, включая предзлокачественные очаги.

[0190] В рамках изобретения термин "биологический образец" относится к биологическому материалу, выделенному из индивидуума. Биологический образец может содержать любой биологический материал, подходящий для анализа, например, посредством секвенирования нуклеиновых кислот в опухоли (или циркулирующих опухолевых клетках) и идентифицирования геномных изменений в секвенированных нуклеиновых кислотах. Биологический образец может являться любой подходящей биологической тканью или жидкостью, такой как, например, опухолевой тканью, кровью, плазмой крови и сывороткой. Биологический образец может являться тестовым образцом ткани (например, образцом ткани, содержащим опухолевые клетки и инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки). В одном из аспектов образец является биоптатом опухолевой ткани, например, фиксированной формалином, погруженной в парафин (FFPE) опухолевой тканью, или свежемороженой опухолевой тканью или т.п. В другом аспекте биологический образец является жидкостным биоптатом, в некоторых аспектах содержащим одно или более из крови, сыворотки, плазмы, циркулирующих опухолевых клеток, exoRNA, ctDNA и cfDNA.

[0191] В качестве примера, "противоопухолевое средство" способствует регрессированию злокачественного новообразования у индивидуума. В предпочтительных

аспектах терапевтически эффективное количество средство способствует регрессированию злокачественного новообразования до точки элиминации злокачественного новообразования. Термин "способствующий регрессированию злокачественного новообразования" означает, что введение эффективного количества противоопухолевого средства в отдельности или в комбинации с другим средством приводит к снижению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, повышению частоты и длительности периодов без симптомов заболевания или профилактике ухудшения или недееспособности по причине заболевания. Кроме того, термины "эффективный" и "эффективность" в отношении лечения включают фармакологическую эффективность и физиологическую безопасность. Термин "фармакологическая эффективность" относится к способности средства способствовать регрессированию злокачественного новообразования у пациента. Термин "физиологическая безопасность" относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на клеточном, органном и/или организменном уровне (неблагоприятным эффектам), являющимся результатом введения средства.

[0192] В качестве примера лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоопухолевого средства может ингибировать рост клеток или рост опухоли на по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 60% или по меньшей мере приблизительно 80% относительно индивидуумов, неподвергнутых лечению. В других аспектах изобретения регрессирование опухоли можно наблюдать, и оно может продолжаться, в течение по меньшей мере приблизительно 20 дней, более предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 40 дней или по меньшей мере приблизительно 60 дней. Несмотря на эти измерения терапевтической эффективности, при оценке иммунотерапевтических лекарственных средств необходимо также принимать во внимание профили иммунного ответа.

[0193] В рамках изобретения, термин "иммуноонкологическая" терапия или терапия "I-O" или "IO" относится к терапии, включающей использование иммунного ответа для направленного воздействия и лечения опухоли у индивидуума. В связи с этим, в рамках изобретения терапия I-O является типом противоопухолевой терапии. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму антитела. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму 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 терапия I-O включает введение индивидууму терапевтической вакцины. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму цитокина или хемокина. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму интерлейкина. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму интерферона. В некоторых аспектах терапия I-O включает

введение индивидууму колониестимулирующего фактора.

[0194] Термин "иммунный ответ" относится к действию клетки иммунной системы (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров (NK), макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток и нейтрофилов) и растворимых макромолекул, продуцируемых любыми из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), приводящему к селективному таргетингу, связыванию, повреждению, деструкции и/или элиминации из тела позвоночного инвазирующих патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, злокачественных или других аномальных клеток или, в случае аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека.

[0195] "Инфильтрирующая опухоль воспалительная клетка" или "опухолеассоциированная воспалительная клетка" является любым типом клеток, как правило, участвующим в воспалительном ответе у индивидуума и инфильтрирующим опухолевую ткань. Такие клетки включают инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), макрофаги, моноциты, эозинофилы, гистиоциты и дендритные клетки.

[0196] Термин "LAG-3-положительный" или "положительный по экспрессии LAG-3", относящийся к экспрессии LAG-3, относится к опухолевой ткани (например, тестовому образцу ткани), оцениваемой как экспрессирующая LAG-3 с учетом доли (т.е. процентной доли) иммунных клеток (например, инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, таких как CD8⁺ Т-клетки), экспрессирующих LAG-3 (например, экспрессия 1% или более).

[0197] Термин "LAG-3-отрицательный" или "отрицательный по экспрессии LAG-3" относится к опухолевой ткани (например, тестовому образцу ткани), не оцениваемой как экспрессирующая LAG-3 (например, экспрессия LAG-3 менее 1%).

[0198] Термин "PD-1-положительный" или "положительный по экспрессии PD-1", относящийся к экспрессии PD-1, относится к опухолевой ткани (например, тестовому образцу ткани), оцениваемой как экспрессирующая PD-1 с учетом доли (т.е. процентной доли) иммунных клеток (например, инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, таких как CD8⁺ Т-клетки), экспрессирующих PD-1 (например, экспрессия 1% или более).

[0199] Термин "PD-1-отрицательный" или "отрицательный по экспрессии PD-1" относится к опухолевой ткани (например, тестовому образцу ткани), не оцениваемой как экспрессирующая PD-1 (например, экспрессия PD-1 менее 1%).

[0200] Термин "PD-L1-положительный" или "положительный по экспрессии PD-L1", относящийся к экспрессии PD-L1 на поверхности клетки, относится к опухолевой ткани (например, тестовому образцу ткани), оцениваемой как экспрессирующая PD-L1 с учетом доли (т.е. процентной доли) опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1 (например, экспрессия 1% или более).

[0201] Термин "PD-L1-отрицательный" или "отрицательный по экспрессии PD-L1" относится к опухолевой ткани (например, тестовому образцу ткани), не оцениваемой как экспрессирующая PD-L1 (например, экспрессия менее 1%).

[0202] Различные аспекты изобретения подробнее описаны в следующих

подразделах.

II. Способы по изобретению

[0203] Настоящее изобретение относится к способам лечения человека, страдающего раком легких, включающим введение индивидууму антагониста LAG-3 (например, антитела против LAG-3) в отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами (например, ингибитором пути PD-1, таким как антитело против PD-1) и/или способами терапии (например, химиотерапией, такой как двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины).

[0204] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии (1L).

[0205] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию второй линии (2L).

[0206] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию третьей линии (3L).

[0207] В некоторых аспектах индивидуум прогрессировал при предшествующей терапии (например, стандартной терапии). Стандартные способы терапии для различных типов злокачественных новообразований хорошо известны специалистам в этой области. Например, Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN), объединение 21 основного онкологического центра США, публикует Клиническое практическое руководство по онкологии NCCN (NCCN GUIDELINES®), в котором представлена подробная актуальная информация по стандартам лечения различных злокачественных новообразований. См. NCCN GUIDELINES®, 2020, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, дата последнего обращения 23 октября 2020 года.

[0208] В некоторых аспектах рак легких рецидивирует после мультимодальной терапии местнораспространенного рака легких.

[0209] В некоторых аспектах индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии злокачественного новообразования, индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких или индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких на поздней стадии или метастатического рака легких.

[0210] В некоторых аспектах индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии (I-O). В некоторых аспектах индивидуума никогда не подвергали терапии I-O, подвергали терапии I-O из-за иного злокачественного новообразования, чем рак легких, или подвергали терапии I-O из-за предшествующего рака легких, но не текущего рака легких. В некоторых аспектах индивидуум является наивным в отношении предшествующей терапии I-O, индивидуум является наивным в отношении предшествующей терапии I-O из-за рака легких, или рак легких является наивным в отношении предшествующей терапии I-O. В некоторых аспектах предшествующая терапия I-O является антителом. В некоторых аспектах

антитело связывается с ингибитором контрольных точек. В некоторых аспектах предшествующая терапия I-O является антителом против PD-1 и/или комбинацией антитела против PD-1 и антитела против CTLA-4.

[0211] В некоторых аспектах способ по изобретению повышает продолжительность выживаемости без прогрессирования (PFS), долю объективных ответов (ORR), общую выживаемость (OS) или любую их комбинацию по сравнению со стандартной терапией и/или предшествующей терапией, такой как представленная в настоящем описании.

[0212] В некоторых аспектах способ по изобретению уменьшает размер опухоли, ингибирует рост опухоли, элиминирует опухоль из организма индивидуума, предотвращает рецидивирование рака легких, индуцирует ремиссию рака легких, обеспечивает полный ответ или частичный ответ или любую их комбинацию.

[0213] В некоторых аспектах способы по изобретению включают введение индивидууму антагониста LAG-3 с учетом общего состояния индивидуума и/или стадии злокачественного новообразования. Общее состояние и/или стадию злокачественного новообразования можно обозначать с помощью одной или более систем в этой области.

[0214] В некоторых аспектах рак легких является нерезектабельным раком, раком на поздней стадии, рецидивирующим и/или метастатическим раком.

[0215] В некоторых аспектах общее состояние обозначают в соответствии со шкалой общего состояния Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG PS), в которой используют стандартизованные критерии для измерения того, как заболевание влияет на способность пациента к повседневной деятельности. Примеры определений по ECOG PS включают: "0" для пациента, являющегося полностью активным и способным выполнять всю деятельность до заболевания без ограничений; "1" для пациента, ограниченного в отношении интенсивной физической активности, но подвижного и способного выполнять легкую или сидячую работу; "2" для пациента, подвижного и способного к самообслуживанию в течение приблизительно 50% или более из часов бодрствования, но неспособного выполнять какую-либо рабочую активность; "3" для пациента, способного только к ограниченному самообслуживанию и прикованного к кровати или креслу более 50% часов бодрствования; и "4" для пациента, являющегося полностью недееспособным, неспособным осуществлять какое-либо самообслуживание и полностью прикованным к кровати или креслу.

[0216] В некоторых аспектах индивидуум имеет ECOG PS 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых аспектах индивидуум имеет ECOG PS ≤ 3 . В некоторых аспектах индивидуум имеет ECOG PS ≤ 2 . В некоторых аспектах индивидуум имеет ECOG PS ≤ 1 .

[0217] В некоторых аспектах рак легких стадируют по системе "Опухоль/лимфоузлы/метастазы" (TNM), такой как классификация Американского объединенного онкологического комитета (AJCC).

[0218] Существует по меньшей мере семь стадий, используемых для рака легких: латентная (скрытая) стадия, 0 стадия (карцинома in situ), I стадия, II стадия, IIIA стадия, IIIB стадия и IV стадия. На латентной стадии злокачественное новообразование нельзя

определить посредством визуализации или бронхоскопии. На стадии 0 злокачественные клетки обнаруживают в выстилке дыхательных путей.

[0219] В некоторых аспектах индивидуум страдает раком легких 0 стадии.

[0220] В некоторых аспектах индивидуум страдает раком легких I стадии. Рак легких I стадии разделяют на IA и IB стадию. На IA стадии опухоль находится только в легких и имеет размер 3 сантиметра или менее. На IB стадии рак не распространяется на лимфоузлы, и верно одно или более из следующего: 1) опухоль имеет размер более 3 сантиметров, но не более 5 сантиметров; 2) рак распространился в главный бронх и находится на по меньшей мере 2 сантиметра ниже места, где трахея соединяет бронхи; 3) рак распространился в самый внутренний слой мембраны, покрывающей легкое; или 4) часть легкого спалась, или развился пневмонит (воспаление легкое) в области, где трахея соединяет бронхи.

[0221] В некоторых аспектах индивидуум страдает раком легких II стадии. II стадию разделяют на IIA и IIB стадию. На IIA стадии рак распространяется или не распространяется в лимфоузлы. Если рак распространился в лимфоузлы, он мог распространиться только в лимфоузлы на той же стороне грудной клетки, на которой находится опухоль, пораженные раком лимфоузлы находятся в легком или вблизи легкого, и верно одно или более из следующего: 1) опухоль имеет размер не более 5 сантиметров; 2) рак распространился в главный бронх и находится на по меньшей мере 2 сантиметра ниже места, где трахея соединяет бронхи; 3) рак распространился в самый внутренний слой мембраны, покрывающей легкое; или 4) часть легкого спалась, или развился пневмонит (воспаление легкого) в области, где трахея соединяет бронхи. Опухоль также считают имеющей IIA стадию, если рак не распространился в лимфоузлы, и верно одно или более из следующего: 1) опухоль имеет размер более 5 сантиметров, но не более 7 сантиметров; 2) рак распространился в главный бронх и находится на по меньшей мере 2 сантиметра ниже места, где трахея соединяет бронхи; 3) рак распространился в самый внутренний слой мембраны, покрывающей легкое; или 4) часть легкого спалась, или развился пневмонит (воспаление легкого) в области, где трахея соединяет бронхи. На IIB стадии рак распространился или не распространился в лимфоузлы. Если рак распространился в лимфоузлы, он мог распространиться только в лимфоузлы на той же стороне грудной клетки, на которой находится опухоль, пораженные раком лимфоузлы находятся в легком или вблизи бронха, и верно одно или более из следующего: 1) опухоль имеет размер более 5 сантиметров, но не более 7 сантиметров; 2) рак распространился в главный бронх и находится на по меньшей мере 2 сантиметра ниже места, где трахея соединяет бронхи; 3) рак распространился в самый внутренний слой мембраны, покрывающей легкое; или 4) часть легкого спалась, или развился пневмонит (воспаление легкого) в области, где трахея соединяет бронхи. Опухоль также считают имеющей IIB стадию, если рак не распространился в лимфоузлы, и верно одно или более из следующего: 1) опухоль имеет размер более 7 сантиметров; 2) рак распространился в главный бронх (и находится на по меньшей мере 2 сантиметра

ниже места, где трахея соединяет бронхи), стенку грудной клетки, диафрагму или нерв, контролирующий диафрагму; 3) рак распространился в мембрану вокруг сердца или выстилку стенки грудной клетки; 4) все легкое спалось, или развился пневмонит (воспаление легкого); или 5) существуют одна или более отдельных опухолей в одной доле легкого.

[0222] В некоторых аспектах индивидуум страдает раком легких III стадии. IIIA стадию разделяют на 3 подстадии. Эти 3 подстадии основаны на 1) размере опухоли; 2) месте обнаружения опухоли и 3) том, какие лимфоузлы поражены раком (если поражены). При первом типе IIIA стадии рак распространился в лимфоузлы на той же стороне грудной клетки, на которой находится опухоль, и пораженные раком лимфоузлы находятся вблизи грудины или месте, где бронх входит в легкое. Кроме того: 1) опухоль может иметь любой размер; 2) часть легкого (где трахея соединяет бронхи) или целое легкое может спадаться, или может развиваться пневмонит (воспаление легкого); 3) может быть одна или более отдельных опухолей в одной доли легкого; и 4) рак может распространиться в любое из следующего: а) главный бронх, но не место, где трахея соединяет бронхи, б) стенку грудной клетки, в) диафрагму и нерв, контролирующий ее, d) мембрану вокруг легкого или выстилку стенки грудной клетки, e) мембрану вокруг сердца. При втором типе IIIA стадии рак распространился в лимфоузлы на той же стороне грудной клетки, на которой находится опухоль, и пораженные раком лимфоузлы находятся в легком или вблизи бронха. Кроме того: 1) опухоль может иметь любой размер; 2) целое легкое может спадаться, или может развиваться пневмонит (воспаление легкого); 3) может быть одна или более отдельных опухолей в любой из долей легкого, пораженного раком; и 4) рак может распространиться в любое из следующего: а) главный бронх, но не место, где трахея соединяет бронхи, б) стенку грудной клетки, в) диафрагму и нерв, контролирующий его, d) мембрану вокруг легкого или выстилку стенки грудной клетки, e) сердцу или мембрану вокруг него, f) основные кровеносные сосуды, направляющиеся к сердцу или из него, g) трахею, h) пищевод, i) нерв, контролирующий гортань (голосовой аппарат), j) грудину или позвоночник или k) киль трахеи (где трахея соединяет бронхи). При третьем типе IIIA стадии рак не распространялся в лимфоузлы, опухоль может иметь любой размер, и рак распространился в любое из следующего: а) сердце, б) основные кровеносные сосуды, направляющиеся к сердцу или из него, в) трахею, d) пищевод, e) нерв, контролирующий гортань (голосовой аппарат), f) грудину или позвоночник или g) киль трахеи (где трахея соединяет бронхи). IIIB стадию делят на 2 подстадии в зависимости от 1) размера опухоли, 2) места обнаружения опухоли, и 3) какие лимфоузлы поражены раком. При первом типе IIIB стадии рак распространился в лимфоузлы на противоположной стороне грудной клетки относительно опухоли. Кроме того, 1) опухоль может иметь любой размер; 2) часть легкого (где трахея соединяет бронхи) или целое легкое может спадаться, или может развиваться пневмонит (воспаление легкого); 3) может быть одна или более отдельных опухолей в любой из долей легкого, пораженного раком; и 4) рак может распространиться в любое из следующего: а) главный

бронх, b) стенку грудной клетки, c) диафрагму и нерв, контролирующий его, d) мембрану вокруг легкого или выстилку стенки грудной клетки, e) сердце или мембрану вокруг него, f) основные кровеносные сосуды, направляющиеся к сердцу или из него, g) трахею, h) пищевод, i) нерв, контролирующий гортань (голосовой аппарат), j) грудину или позвоночник или k) киль трахеи (где трахея соединяет бронхи). При втором типе ШВ стадии рак распространился в лимфоузлы на той же стороне грудной клетки, на которой находится опухоль. Пораженные раком лимфоузлы находятся вблизи грудины или месте, где бронх входит в легкое. Кроме того, 1) опухоль может иметь любой размер; 2) могут быть отдельные опухоли в разные доли одного легкого; и 3) рак распространился в любое из следующего: a) сердце, b) основные кровеносные сосуды, направляющиеся к сердцу или из него, c) трахею, d) пищевод, e) нерв, контролирующий гортань (голосовой аппарат), f) грудину или позвоночник или g) киль трахеи (где трахея соединяет бронхи).

[0223] В некоторых аспектах индивидуум страдает раком легких IV стадии. При IV стадии опухоль может иметь любой размер, и рак может распространяться в лимфоузлы. При IV стадии верно одно или более из следующего: 1) существует одна или более опухолей в обоих легких; 2) раковый материал обнаруживают в жидкости вокруг легких или сердца; и 3) рак распространился в другие части тела, такие как головной мозг, печень, надпочечники, почки или кости.

[0224] В некоторых аспектах рак легких является мелкоклеточным раком легких (SCLC). В некоторых аспектах стадирование SCLC является стадированием TNM. В некоторых аспектах, вместо стадирования TNM, SCLC стадируют как локализованную стадию или стадию с отдаленными метастазами. SCLC на локализованной стадии ограничивается одним легким и/или локальными лимфоузлами. SCLC на стадии с отдаленными метастазами обнаруживают в обоих легких и/или отдаленных частях тела.

[0225] В некоторых аспектах рак легких является немелкоклеточным раком легких (NSCLC). NSCLC включает NSCLC с гистологией, являющейся "неуточненной" (NOS), NSCLC с плоскоклеточной гистологией (SQ) и NSCLC с неплоскоклеточной гистологией (NSQ, включая аденокарциному, крупноклеточную карциному и недифференцированную карциному). В некоторых аспектах NSCLC имеет плоскоклеточную гистологию. В некоторых аспектах NSCLC имеет неплоскоклеточную гистологию.

[0226] Хирургическое вмешательство (т.е. хирургическая резекция), лучевая терапия (RT) и химиотерапия представляют собой три способа, общеупотребительных для лечения пациентов NSCLC. Как класс, NSCLC являются относительно нечувствительными к химиотерапии и RT по сравнению с мелкоклеточной карциномой. В основном, в случае пациентов с заболеванием I или II стадии хирургическая резекция обеспечивает лучшие шансы на излечение, при этом химиотерапию часто используют до операции и после операции. RT также можно использовать в качестве адъювантной терапии для пациентов с резектабельным NSCLC, первичного локального лечения или в качестве паллиативной терапии для пациентов с нерезектабельным NSCLC. Пациенты с заболеванием на поздней стадии или метастатическим заболеванием (например, NSCLC

IV стадии), имеющие хорошее общее состояние (PS), могут получить пользу от химиотерапии.

[0227] Также разработаны специальные способы направленной терапии для лечения NSCLC на поздней стадии или метастатического NSCLC у индивидуумов с сенсibiliзирующими мутациями в генах рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), киназы анапластической лимфомы (ALK), ROS-1, рецепторной тирозинкиназы нейротрофина (NTRK) и В-протоонкогена быстро прогрессирующей фибросаркомы (BRAF, например, мутацией V600E BRAF).

[0228] В некоторых аспектах индивидуум имеет мутацию EGFR, ALK, NTRK, ROS-1 или BRAF, чувствительную к терапии направленным ингибитором.

[0229] В некоторых аспектах индивидуум не имеет мутацию EGFR, ALK, NTRK, ROS-1 или BRAF, чувствительную к терапии направленным ингибитором.

[0230] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют LAG-3 (т.е. опухолевая ткань пациента является LAG-3-положительной), и/или одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют PD-L1 (т.е. опухолевая ткань пациента является PD-L1-положительной). В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах более приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 5% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты являются CD8⁺ клетками. В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере

приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах более приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 5% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах любое из значений "по меньшей мере приблизительно X%" представляет собой " $\geq X\%$ ").

[0231] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента не экспрессирует LAG-3 (т.е. опухолевая ткань пациента является LAG-3-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является LAG-3-отрицательной, если менее приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

[0232] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани пациента не экспрессирует PD-1 (т.е. опухолевая ткань пациента является PD-1-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является PD-1-отрицательной, если менее приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют PD-1.

[0233] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента не экспрессирует PD-L1 (т.е. опухолевая ткань пациента является PD-L1-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является PD-L1-отрицательной, если менее приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0234] В некоторых аспектах экспрессия LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 в опухолевой ткани индивидуума определяют в тестовом образце ткани. В некоторых аспектах тестовый образец ткани включает, в качестве неограничивающих примеров, любой клинически значимый образец ткани, такой как биоптат опухоли, толстоигальный биоптат, инцизионный биоптат, эксцизионный биоптат, операционный материал, тонкоигальный биоптат или образец физиологической жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитная жидкость, кистозная жидкость или моча. В некоторых аспектах тестовый образец ткани получен из первичной опухоли. В некоторых аспектах тестовый образец ткани получен из метастаза. В некоторых аспектах тестовые образцы ткани получены в разные моменты времени, например, перед лечением, во время лечения и/или после лечения. В некоторых аспектах тестовые образцы ткани получены из разных очагов в организме индивидуума, например, из первичной опухоли и метастаза.

[0235] В некоторых аспектах тестовый образец ткани является погруженным в парафин, фиксированным образцом ткани. В некоторых аспектах тестовый образец ткани является фиксированным формалином, погруженным в парафин (FFPE) образцом ткани. В некоторых аспектах тестовый образец ткани является свежим образцом ткани (например,

опухоли). В некоторых аспектах тестовый образец ткани является замороженным образцом ткани. В некоторых аспектах тестовый образец ткани является свежемороженым (FF) образцом ткани (например, опухоли). В некоторых аспектах тестовый образец ткани является клеткой, выделенной из жидкости. В некоторых аспектах тестовый образец ткани содержит циркулирующие опухолевые клетки (СТС). В некоторых аспектах тестовый образец ткани содержит инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах тестовый образец ткани содержит опухолевые клетки и инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах тестовый образец ткани содержит циркулирующие лимфоциты. В некоторых аспектах тестовый образец ткани является архивным образцом ткани. В некоторых аспектах тестовый образец ткани является архивным образцом ткани с известной информацией о диагностике, лечении и/или исходе. В некоторых аспектах образец является блоком ткани. В некоторых аспектах тестовый образец ткани является диспергированными клетками. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1×10^6 клеток или более. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1×10^5 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 10000 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1000 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 100 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 10 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет одну клетку.

[0236] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 оценивают посредством осуществления анализа для детекции наличия РНК LAG-3, PD-1 и/или PD-L1, соответственно. В некоторых аспектах наличие РНК LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 определяют посредством RT-ПЦР, гибридизации *in situ* или защиты от РНКазы.

[0237] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 оценивают посредством осуществления анализа для детекции наличия полипептида LAG-3, PD-1 и/или PD-L1, соответственно. В некоторых аспектах наличие полипептида LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 определяют посредством иммуногистохимии (ИНС), твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), визуализации *in vivo* или проточной цитометрии.

II.A. Антагонисты LAG-3

[0238] Антагонист LAG-3 для использования в способах по изобретению включает, в качестве неограничивающих примеров, LAG-3-связывающие средства и растворимые полипептиды LAG-3. LAG-3-связывающие средства включают антитела, специфически связывающиеся с LAG-3 (т.е. "антитело против LAG-3"). В рамках изобретения термин "антагонист LAG-3" используют взаимозаменяемо с термином "ингибитор LAG-3".

[0239] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 является антителом против LAG-3.

[0240] Антитела, связывающиеся с LAG-3, описаны, например, в международной патентной публикации № WO/2015/042246 и патентных публикациях США №№

2014/0093511 и 2011/0150892, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0241] Примером антитела LAG-3, которое можно использовать в настоящем изобретении, является 25F7 (описанное в патентной публикации США № 2011/0150892). Дополнительным примером антитела LAG-3, которое можно использовать в настоящем изобретении, является BMS-986016 (релатлимаб). В некоторых аспектах антитело против LAG-3, которое можно использовать в настоящем изобретении, перекрестно конкурирует с 25F7 или BMS-986016. В некоторых аспектах антитело против LAG-3, которое можно использовать в настоящем изобретении, 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.

[0242] Другие известные в этой области антител против LAG-3, которые можно использовать в способах по изобретению, включают IMP731 (H5L7BW), описанное в патентной заявке США № 2011/007023, МК-4280 (28G-10, фавезелимаб), описанное в WO2016028672 и патентной публикации США № 2020/0055938, REGN3767 (фианлимаб), описанное в Вигова Е, et al., J. Immunother. Cancer (2016); 4(Supp. 1):P195 и патенте США № 10358495, гуманизованное ВАР050, описанное в WO2017/019894, GSK2831781, IMP-701 (LAG525; иерамилимаб), описанное в патенте США № 10711060 и патентной публикации США № 2020/0172617, aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb841 (ранее известное как XmAb22841), MGD013 (теботелимаб), BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, AGEN1746, RO7247669, INCAGN02385, IBI-110, EMB-02, IBI-323, LBL-007 и ABL501. Эти и другие антитела против LAG-3, которые можно использовать в описываемом в заявке изобретении, можно найти, например, в: патенте США № 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, патентной заявке США № 2017/0260271, 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 каждого из этих источников включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0243] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают выделенные антитела, специфически связывающиеся с LAG-3 человека и перекрестно конкурирующие за связывание с LAG-3 человека с любым антителом против LAG-3, представленным в настоящем описании, например, релатлимабом. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 связывается с тем же эпитопом, что и любые из антител против LAG-3, представленных в настоящем описании, например, релатлимабом.

[0244] В некоторых аспектах антитела, перекрестно конкурирующие за связывание

с LAG-3 человека или связывающиеся с той же областью эпитопа, что и любое антитело против LAG-3, представленное в настоящем описании, например, релатлимаб, являются моноклональными антителами. В случае введения людям, эти перекрестно конкурирующие антитела являются химерными антителами, сконструированными антителами или гуманизированными антителами или антителами человека. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получать и выделять способами, хорошо известными в этой области.

[0245] Способность антител перекрестно конкурировать за связывание с антигеном свидетельствует о том, что антитела связываются с одной эпитопной областью антигена и стерически затрудняют связывание других перекрестно конкурирующих антител с этой конкретной эпитопной областью. Ожидают, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, очень схожие с таковыми референсного антитела, например, релатлимаба, в силу своего связывания с той же эпитопной областью. Перекрестно конкурирующие антитела легко можно идентифицировать с учетом их способности перекрестно конкурировать в стандартных анализах связывания, таких как анализ Вiасоре, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0246] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любых из указанных выше полноразмерных антител. Было убедительно показано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела.

[0247] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является полноразмерным антителом.

[0248] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является переориентирующимся антителом с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0249] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0250] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является BMS-986016 (релатлимабом), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10, фавезелимабом), REGN3767 (фианлимабом), GSK2831781, гуманизированным BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимабом), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb841 (XmAb22841), MGD013 (теботелимабом), BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, RO7247669, INCAGN02385, IBI-110, EMB-02, IBI-323, LBL-007, ABL501 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0251] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является релатлимабом.

[0252] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи,

имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4.

[0253] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 8; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10.

[0254] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.

[0255] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

[0256] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно.

[0257] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является MGD013 (теботелимабом) - биспецифическим DART против PD-1×LAG-3. В некоторых аспектах теботелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг или приблизительно 600 мг раз в приблизительно 2 или 3 недели. В некоторых аспектах теботелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг раз приблизительно в 2 недели. В некоторых аспектах теботелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 600 мг раз в приблизительно 3 недели.

[0258] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является REGN3767 (фианлимабом). В некоторых аспектах фианлимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах фианлимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 1600 мг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26.

[0259] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против

LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 27; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 28; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 29; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 30; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 31; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32.

[0260] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 25 и 26, соответственно.

[0261] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23 и 24, соответственно.

[0262] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является LAG525 (иерамилимабом). В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг или приблизительно 1300 мг раз приблизительно в 2, 3 или 4 недели.

[0263] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 47, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49.

[0264] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 48, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50.

[0265] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 51; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 52; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 55; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ

ID NO: 56.

[0266] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47 и 49, соответственно.

[0267] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 48 и 50, соответственно.

[0268] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 43 и 45, соответственно.

[0269] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 44 и 46, соответственно.

[0270] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 является МК4280 (фавезелимабом). В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 7 мг, приблизительно 21 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 700 мг или приблизительно 800 мг раз приблизительно в 3 недели или раз приблизительно в 6 недель. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 800 мг раз приблизительно в 6 недель. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 800 мг в день 1, затем раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят в течение до 35 циклов. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 800 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение до 35 циклов.

[0271] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 70.

[0272] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 72; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 73; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 74; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 75; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 76.

[0273] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно.

[0274] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно.

[0275] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 является растворимым полипептидом LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 является слитым полипептидом, например, слитым белком, содержащим внеклеточную часть LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 является слитым полипептидом LAG-3-Fc, способным 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 с по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99%, или приблизительно 100% идентичности последовательности в отношении SEQ ID NO: 22. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит увеличивающий время полужизни остаток. В некоторых аспектах увеличивающий время полужизни остаток содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующий остаток, гэкилирующий остаток, XTEN, пэгилирующий остаток, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 является IMP321 (эфтилагимодом альфа). См., например, Brignone C, et al., *J. Immunol.* (2007); 179:4202-4211 и WO2009/044273. В некоторых аспектах эфтилагимод альфа вводят в дозе приблизительно 30 мг. В некоторых аспектах эфтилагимод альфа вводят подкожно в дозе приблизительно 30 мг раз приблизительно в 2 недели.

[0276] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 используют для определения экспрессии LAG-3. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 выбирают по его способности связываться с LAG-3 в фиксированных формалином, погруженных в парафин (FFPE) образцах ткани. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 может связываться с LAG-3 в замороженных тканях. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 может различать мембраносвязанную, цитоплазматическую и/или растворимую формы LAG-3.

[0277] В некоторых аспектах антитело против LAG-3, которое можно использовать для анализа, детекции и/или количественного анализа экспрессии LAG-3 способами, представленными в настоящем описании, является моноклональным антителом 17B4 IgG1 мыши против LAG-3 человека. См., например, Matsuzaki, J et al., *PNAS* (2010); 107:7875.

[0278] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 составляют для внутривенного введения.

приблизительно 25,0 мг/кг.

[0286] В некоторых аспектах дозу вводят приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в три недели, приблизительно один раз в четыре недели, приблизительно один раз в пять недель, приблизительно один раз в шесть недель, приблизительно один раз в семь недель, приблизительно один раз в восемь недель, приблизительно один раз в девять недель, приблизительно один раз в десять недель, приблизительно один раз в одиннадцать недель или приблизительно один раз в двенадцать недель.

[0287] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как представлено в настоящем описании, вводят в качестве монотерапии, т.е. антагонист LAG-3 не вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

[0288] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как представлено в настоящем описании, вводят в качестве комбинированного лечения, т.е. антагонист LAG-3 вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами и/или способами противоопухолевой терапии.

II.B. Комбинированное лечение

[0289] Дополнительное терапевтическое средство и/или противоопухолевая терапия могут включать любое известное терапевтическое средство или противоопухолевую терапию, включая стандарт в этой области для лечения индивидуума, страдающего раком легких. В некоторых аспектах антагониста LAG-3 комбинируют с терапевтическим средством и/или терапией, описанной в руководстве NCCN Guidelines® для лечения NSCLC. См., например, терапевтические средства и способы терапии, описанные по адресу: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/lung-cancer/lung-cancer-treatment-regimens-landing-page/non-small-cell-lung-cancer-treatment-regimens/>, последнее обращение 23 октября 2020 года.

II.B.1. Способы противоопухолевой терапии

[0290] 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 любое химиотерапевтическое средство, представленное в настоящем описании. В некоторых аспектах химиотерапия включает двухкомпонентную химиотерапию препаратами платины.

[0291] В некоторых аспектах PDCT включает соединение платины в комбинации с аналогом нуклеозида, антимаболитом, таксаном, алкалоидом барвинка или ингибитором топоизомеразы.

[0292] В некоторых аспектах соединение платины является цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином, сатраплатином, пикоплатином, недаплатином, триплатином, липоплатином или фенантриплатином.

[0293] В некоторых аспектах аналог нуклеозида является цитарабином,

гемцитабином, ламивудином, энтекавиром или телбивудином. В некоторых аспектах аналог нуклеозида является гемцитабином.

[0294] В некоторых аспектах антиметаболит является капецитабином, кладрибином, клофарабином, цитарабином, флоксуридином, флударабином, фторурацилом, меркаптопурином, метотрексатом, пеметрекседом, пентостатином, пралатрексатом или тиогуанином. В некоторых аспектах антиметаболит является пеметрекседом.

[0295] В некоторых аспектах таксан является паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом (также обозначаемым как наб-паклитаксел), доцетакселом или кабазитакселом.

[0296] В некоторых аспектах алкалоид барвинка является винбластином, винкристином, винорелбином, виндезином, винкаминолом, винеридином или винбурнином. В некоторых аспектах алкалоид барвинка является винорелбином или винбластином.

[0297] В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является этопозидом, митоксантроном, доксорубицином, иринотеканом, топотеканом или камптотецином. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является этопозидом. В некоторых аспектах ингибитор топоизомеразы является иринотеканом.

[0298] В некоторых аспектах PDCT вводят в течение приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23 или приблизительно 24 недель.

[0299] В некоторых аспектах PDCT вводят приблизительно каждые три недели в течение приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7 или приблизительно 8 циклов. В некоторых аспектах PDCT вводят приблизительно каждые три недели в течение приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5 или приблизительно 6 циклов. В некоторых аспектах PDCT вводят приблизительно каждые три недели в течение приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3 или приблизительно 4 циклов.

[0300] В некоторых аспектах PDCT вводят в течение до приблизительно 4, приблизительно 5 или приблизительно 6 трехнедельных циклов. В некоторых аспектах PDCT вводят в течение до приблизительно 4 трехнедельных циклов.

[0301] В некоторых аспектах соединение платины является цисплатином. В некоторых аспектах цисплатин вводят в дозе от приблизительно 25 мг/м² до приблизительно 150 мг/м², от приблизительно 50 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 75 мг/м² до приблизительно 100 мг/м² или от приблизительно 75 мг/м² до

приблизительно 80 мг/м². В некоторых аспектах цисплатин вводят в дозе приблизительно 50 мг/м², приблизительно 55 мг/м², приблизительно 60 мг/м², приблизительно 65 мг/м², приблизительно 70 мг/м², приблизительно 75 мг/м², приблизительно 76 мг/м², приблизительно 77 мг/м², приблизительно 78 мг/м², приблизительно 79 мг/м², приблизительно 80 мг/м², приблизительно 85 мг/м², приблизительно 90 мг/м², приблизительно 95 мг/м² или приблизительно 100 мг/м². В некоторых аспектах цисплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 60 минут. В некоторых аспектах цисплатин вводят в день 1 трехнедельного цикла в течение до приблизительно 4, приблизительно 5 или приблизительно 6 циклов.

[0302] В некоторых аспектах соединение платины является карбоплатином. В некоторых аспектах карбоплатин вводят в дозе для целевой площади под кривой концентрация-время (AUC) от приблизительно 1 мг/мл·мин до приблизительно 10 мг/мл·мин. В некоторых аспектах карбоплатин вводят в дозе для целевой AUC приблизительно 1 мг/мл·мин, приблизительно 2 мг/мл·мин, приблизительно 3 мг/мл·мин, приблизительно 4 мг/мл·мин, приблизительно 5 мг/мл·мин, приблизительно 6 мг/мл·мин, приблизительно 7 мг/мл·мин, приблизительно 8 мг/мл·мин, приблизительно 9 мг/мл·мин или приблизительно 10 мг/мл·мин. В некоторых аспектах карбоплатин вводят в дозе для целевой AUC приблизительно 2 мг/мл·мин. В некоторых аспектах карбоплатин вводят в дозе для целевой AUC приблизительно 5 мг/мл·мин. В некоторых аспектах карбоплатин вводят в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин. В некоторых аспектах карбоплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут. В некоторых аспектах карбоплатин вводят в день 1 трехнедельного цикла в течение до приблизительно 4, приблизительно 5 или приблизительно 6 циклов.

[0303] Дозу карбоплатина можно вычислять известными в этой области способами. В некоторых аспектах дозу карбоплатина вычисляют с использованием формулы Калверта следующим образом s:

$$\text{Доза карбоплатина (мг)} = \text{целевая AUC} \times (\text{CrCl [мл/мин]} + 25).$$

Вычисление клиренса Креатинина (CrCl) по формуле Калверта можно осуществлять с использованием формулы Кокрофта-Голта:

$$\text{CrCl по Кокрофту-Голту} = [(140 - \text{возраст}) \times (\text{масса в кг}) \times (0,85, \text{ если пациент является женщиной})] / (72 \times \text{Cr}).$$

Формула Кокрофта-Голта включает последнее по времени измерение массы тела индивидуума (кг) и последнюю по времени концентрацию креатинина в сыворотке (Cr) (мг/дл). В некоторых аспектах, если вычисление CrCl по формуле Кокрофта-Голта дает результат >125 мл/мин, CrCl вычисляют по альтернативной формуле по стандартам учреждения или принимают за 125 мл/мин.

[0304] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином, паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом, пеметрекседом, винорелбином, винбластином, этопозидом или иринотеканом.

[0305] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином. В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дозе от приблизительно 1000 мг/м^2 до приблизительно 1250 мг/м^2 . В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дозе приблизительно 1000 мг/м^2 , приблизительно 1050 мг/м^2 , приблизительно 1100 мг/м^2 , приблизительно 1150 мг/м^2 , приблизительно 1200 мг/м^2 или приблизительно 1250 мг/м^2 . В некоторых аспектах гемцитабин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут. В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дни 1, 8 и 15 трехнедельного цикла в течение до приблизительно 4, приблизительно 5 или приблизительно 6 циклов. В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дни 1 и 8 трехнедельного цикла в течение до приблизительно 4, приблизительно 5 или приблизительно 6 циклов. В некоторых аспектах PDCT включает дозу от приблизительно 1000 мг/м^2 до приблизительно 1250 мг/м^2 гемцитабина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и дозу от приблизительно 75 мг/м^2 до приблизительно 80 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 1000 мг/м^2 гемцитабина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно $5 \text{ мг/мл} \cdot \text{мин}$ в день 1 каждого цикла.

[0306] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с паклитакселом или альбумин-связанным паклитакселом.

[0307] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с паклитакселом. В некоторых аспектах паклитаксел вводят в дозе от приблизительно 45 мг/м^2 до приблизительно 200 мг/м^2 . В некоторых аспектах паклитаксел вводят в дозе приблизительно 45 мг/м^2 , приблизительно 50 мг/м^2 , приблизительно 55 мг/м^2 , приблизительно 60 мг/м^2 , приблизительно 65 мг/м^2 , приблизительно 70 мг/м^2 , приблизительно 75 мг/м^2 , приблизительно 80 мг/м^2 , приблизительно 85 мг/м^2 , приблизительно 90 мг/м^2 , приблизительно 95 мг/м^2 , приблизительно 100 мг/м^2 , приблизительно 105 мг/м^2 , приблизительно 110 мг/м^2 , приблизительно 115 мг/м^2 , приблизительно 120 мг/м^2 , приблизительно 125 мг/м^2 , приблизительно 130 мг/м^2 , приблизительно 135 мг/м^2 , приблизительно 140 мг/м^2 , приблизительно 145 мг/м^2 , приблизительно 150 мг/м^2 , приблизительно 155 мг/м^2 , приблизительно 160 мг/м^2 , приблизительно 165 мг/м^2 , приблизительно 170 мг/м^2 , приблизительно 175 мг/м^2 , приблизительно 180 мг/м^2 , приблизительно 185 мг/м^2 , приблизительно 190 мг/м^2 , приблизительно 195 мг/м^2 или приблизительно 200 мг/м^2 . В некоторых аспектах паклитаксел вводят внутривенно в течение от приблизительно 60 минут до приблизительно 180 минут. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 200 мг/м^2 паклитаксела, вводимую внутривенно в течение приблизительно 180 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов,

и дозу от приблизительно 75 мг/м^2 до приблизительно 80 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 135 мг/м^2 паклитаксела, вводимую внутривенно в течение приблизительно 180 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и дозу приблизительно 75 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 200 мг/м^2 паклитаксела, вводимую внутривенно в течение приблизительно 180 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу от приблизительно 45 мг/м^2 до приблизительно 50 мг/м^2 паклитаксела, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 однедельного цикла в течение приблизительно 7 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 2 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0308] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с альбумин-связанным паклитакселом. В некоторых аспектах альбумин-связанный паклитаксел вводят в дозе приблизительно 100 мг/м^2 . В некоторых аспектах альбумин-связанный паклитаксел вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 100 мг/м^2 альбумин-связанного паклитаксела, вводимого внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 трехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, и дозу от приблизительно 75 мг/м^2 до приблизительно 80 мг/м^2 цисплатина, вводимого внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 100 мг/м^2 альбумин-связанного паклитаксела, вводимую внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0309] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с доцетакселом. В некоторых аспектах доцетаксел вводят в дозе приблизительно 75 мг/м^2 . В некоторых аспектах доцетаксел вводят внутривенно в течение приблизительно 60 минут. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 75 мг/м^2 доцетаксела, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и дозу приблизительно 75 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 75 мг/м^2 доцетаксела, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до

приблизительно 6 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0310] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с пеметрекседом. В некоторых аспектах пеметрексед вводят в дозе приблизительно 500 мг/м^2 . В некоторых аспектах пеметрексед вводят внутривенно в течение приблизительно 10 минут. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 500 мг/м^2 пеметрекседа, вводимую внутривенно в течение приблизительно 10 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и дозу приблизительно 75 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 500 мг/м^2 пеметрекседа, вводимую внутривенно в течение приблизительно 10 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение приблизительно 3 циклов, и дозу приблизительно 75 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 500 мг/м^2 пеметрекседа, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 500 мг/м^2 пеметрекседа, вводимого внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 5 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0311] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с этопозидом. В некоторых аспектах этопозид вводят в дозе от приблизительно 50 мг/м^2 до приблизительно 100 мг/м^2 . В некоторых аспектах этопозид вводят внутривенно в течение от приблизительно 30 минут до приблизительно 60 минут. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 100 мг/м^2 этопозиды, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в дни 1-3 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и дозу приблизительно 100 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 100 мг/м^2 этопозиды, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в дни 1-3 четырехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, и дозу приблизительно 100 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 50 мг/м^2 этопозиды, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в дни 1-5 четырехнедельного цикла в течение приблизительно 2 циклов, и дозу приблизительно 50 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в дни 1 и 8

каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 100 мг/м^2 этопозида, вводимую внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дни 1-3 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, и карбоплатин, вводимый внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно $5 \text{ мг/мл} \cdot \text{мин}$ в день 1 каждого цикла.

[0312] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин и винорелбин. В некоторых аспектах винорелбин вводят в дозе от приблизительно 25 мг/м^2 до приблизительно 30 мг/м^2 . В некоторых аспектах винорелбин вводят внутривенно в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут. В некоторых аспектах PDCT включает дозу от приблизительно 25 мг/м^2 до приблизительно 30 мг/м^2 винорелбина, вводимую внутривенно в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут в дни 1 и 8 трехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, и дозу от приблизительно 75 мг/м^2 до приблизительно 80 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 25 мг/м^2 винорелбина, вводимую внутривенно в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут в дни 1, 8, 15 и 22 четырехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, и дозу приблизительно 50 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в дни 1 и 8 каждого цикла. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 30 мг/м^2 винорелбина, вводимую внутривенно в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут в дни 1, 8, 15 и 22 четырехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, и дозу приблизительно 100 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла.

[0313] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин и винбластин. В некоторых аспектах винбластин вводят в дозе приблизительно 5 мг/м^2 . В некоторых аспектах винбластин вводят внутривенно в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут. В некоторых аспектах PDCT включает дозу приблизительно 5 мг/м^2 винбластина, вводимую внутривенно в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут в дни 1, 8, 15, 22 и 29 35-дневного цикла, и дозу приблизительно 100 мг/м^2 цисплатина, вводимую внутривенно в течение приблизительно 60 минут в дни 1 и 29 цикла.

[0314] В некоторых аспектах PDCT вводят в комбинации с бевацизумабом (также известным как AVASTIN®). В некоторых аспектах бевацизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 15 мг/кг в день 1 трехнедельного цикла в течение приблизительно 6 циклов, паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг/м^2 в течение приблизительно 180 минут в день 1 каждого цикла, и карбоплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно $6 \text{ мг/мл} \cdot \text{мин}$ в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах бевацизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 15 мг/кг в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до

приблизительно 6 циклов, пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м² в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла, и карбоплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах бевацизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 7,5 мг/кг в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м² в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла, и цисплатин вводят внутривенно в дозе приблизительно 75 мг/м² в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла.

II.B.2. Терапевтические средства

[0315] В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство включает противоопухолевое средство. В некоторых аспектах противоопухолевое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, соединение платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0316] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы включает сорафениб (например, сорафениба тозилат, также известный как NEXAVAR®), ленватиниб (например, ленватиниба мезилат, также известный как LENVIMA®), регорафениб (например, STIVARGA®), кабозантиниб (например, кабозантиниба S-малат, также известный как CABOMETYX®), сунитиниб (например, сунитиниба малат, также известный как SUTENT®), бриваниб, линифаниб, пемигатиниб (также известный как PEMAZYRE™), эверолимус (также известный как AFINITOR® или ZORTRESS®), гефитиниб (IRESSA®, низкомолекулярный TKI EGFR), иматиниб (например, иматиниба мезилат), лапатиниб (например, лапатиниба дитозилат, также известный как TYKERB®), нилотиниб (например, нилотиниба гидрохлорид, также известный как TASIGNA®), пазопаниб (например, пазопаниба гидрохлорид, также известный как VOTRIENT®), темсиролимус (также известный как TORISEL®), эрлотиниб (например, эрлотиниба гидрохлорид, также известный как TARCEVA®, низкомолекулярный TKI EGFR), афатиниб (GILOTRIF®, низкомолекулярный TKI EGFR), дакомитиниб (VIZIMPRO®, низкомолекулярный TKI EGFR), осимаритиниб (TAGRISSO®, низкомолекулярный TKI EGFR), алектиниб (ALECENSA®, низкомолекулярный TKI ALK), церитиниб (ZYKADIA®, низкомолекулярный TKI ALK и ROS-1), бригаиниб (ALUNBRIG®, низкомолекулярный TKI ALK), кризотиниб (XALKORI®, низкомолекулярный TKI ALK и ROS-1), лорлатиниб (LORBRENA®, низкомолекулярный TKI ALK и ROS-1), энтректиниб (ROZLYTREK®, низкомолекулярный TKI ROS-1 и NTRK), дабрафениб (TAFINLAR®, низкомолекулярный TKI BRAF) траметиниб (MEKINIST®, низкомолекулярный TKI BRAF), вемурафениб (ZELBORAF®, низкомолекулярный TKI BRAF), ларотректиниб (ROZLYTREK®, низкомолекулярный TKI NTRK) или любую их комбинацию.

[0317] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает ингибитор рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназного рецептора с Ig-подобными и EGF-подобными доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), EGFR или любой их комбинации. В некоторых аспектах антиангиогенное средство 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, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0318] В некоторых аспектах антиангиогенное средство является бевацизумабом. В некоторых аспектах бевацизумаб вводят в дозе приблизительно 15 мг/кг. В некоторых аспектах бевацизумаб вводят в дозе приблизительно 15 мг/кг в день 1 трехнедельного цикла.

[0319] В некоторых аспектах стимулятор контрольных точек включает агониста B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, индуцибельного Т-клеточного костимулятора (ICOS), ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, рецептора смерти 3 (DR3), CD28H или любой их комбинации.

[0320] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает алкилирующее средство, антиметаболит, антинеопластический антибиотик, ингибитор митоза, гормон или модулятор гормонов, ингибитор протеинтирозинкиназы, ингибитор эпидермального фактора роста, ингибитор протеасом, другое антинеопластическое средство или любую их комбинацию.

[0321] В некоторых аспектах иммунотерапевтическое средство включает антитело специфически связывающееся с EGFR (например, цетуксимаб (ERBITUX®)), ALK, ROS-1, NTRK, BRAF, ICOS, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), NKG2A, CD27, CD96, GITR, медиатором проникновения вируса герпеса (HVEM), PD-1, PD-L1, CTLA-4, BTLA, TIM-3, A2aR, лектин-подобным рецептором киллерных клеток G1 (KLRG-1), рецептором естественных киллеров 2B4 (CD244), CD160, TIGIT, VISTA, KIR, TGFβ, ИЛ-10, ИЛ-8, B7-H4, лигандом Fas, CSF1R, CXCR4, мезотелином, CEACAM-1, CD52, HER2, MICA, MICB или любой их комбинацией.

[0322] В некоторых аспектах соединение платины включает цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин, триплатин (например, триплатин тетранитрат), липоплатин, фенантриплатин или любую их комбинацию.

[0323] В некоторых аспектах алкилирующее средство включает алтретамин, бендамустин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, оксалиплатин, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, тиотепа или любую их

комбинацию.

[0324] В некоторых аспектах таксан включает паклитаксел, альбумин-связанный паклитаксел (т.е. наб-паклитаксел), доцетаксел, кабазитаксел или любую их комбинацию.

[0325] В некоторых аспектах таксан включает паклитаксел. В некоторых аспектах паклитаксел вводят внутривенно в дозе от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 225 мг/м² в течение приблизительно 180 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов. В некоторых аспектах паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 80 мг/м² в течение приблизительно 60 минут в дни 1, 8 и 15 четырехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов.

[0326] В некоторых аспектах таксан включает альбумин-связанный паклитаксел. В некоторых аспектах альбумин-связанный паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 260 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов. В некоторых аспектах альбумин-связанный паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 125 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 четырехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов.

[0327] В некоторых аспектах таксан включает доцетаксел. В некоторых аспектах доцетаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 75 мг/м² в течение приблизительно 60 минут в день 1 трехнедельного цикла. В некоторых аспектах доцетаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 75 мг/м² в течение приблизительно 60 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов.

[0328] В некоторых аспектах аналог нуклеозида включает цитарабин, гемцитабин, ламивудин, энтекавир, телбивудин или любую их комбинацию.

[0329] В некоторых аспектах аналог нуклеозида является гемцитабином. В некоторых аспектах гемцитабин вводят внутривенно в дозе от приблизительно 1000 мг/м² до приблизительно 1250 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 четырехнедельного цикла. В некоторых аспектах гемцитабин вводят внутривенно в дозе от приблизительно 1000 мг/м² до приблизительно 1250 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 четырехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов. В некоторых аспектах гемцитабин вводят внутривенно в дозе приблизительно 1250 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 трехнедельного цикла. В некоторых аспектах гемцитабин вводят внутривенно в дозе приблизительно 1250 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов.

[0330] В некоторых аспектах антиметаболит включает капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, флоксуридин, флударабин, фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед, пентостатин, пралатрексад, тиогуанин или любую их комбинацию.

[0331] В некоторых аспектах антиметаболит является пеметрекседом. В некоторых

аспектах пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м^2 в течение приблизительно 10 минут в день 1 трехнедельного цикла. В некоторых аспектах пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м^2 в течение приблизительно 10 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов.

[0332] В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы включает этопозид, митоксантрон, доксорубицин, иринотекан, топотекан, камптотецин или любую их комбинацию.

[0333] В некоторых аспектах антрациклин является доксорубицином, даунорубицином, эпирубицином, идарубицином или любой их комбинацией.

[0334] В некоторых аспектах алкалоид барвинка является винбластином, винкристином, винорелбином, виндезином, винкаминолом, винеридином, винбурнином или любой их комбинацией.

[0335] В некоторых аспектах противоопухолевое средство включает гемцитабин и доцетаксел. В некоторых аспектах гемцитабин вводят внутривенно в дозе от приблизительно 1000 мг/м^2 до приблизительно 1250 мг/м^2 в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов и доцетаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 85 мг/м^2 в течение приблизительно 30 минут до приблизительно 60 минут в день 8 каждого цикла.

[0336] В некоторых аспектах противоопухолевое средство включает гемцитабин и винорелбин. В некоторых аспектах гемцитабин вводят внутривенно в дозе приблизительно 1000 мг/м^2 в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов и винорелбин вводят внутривенно в дозе приблизительно 25 мг/м^2 в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут в дни 1 и 8 каждого цикла.

[0337] В некоторых аспектах противоопухолевое средство включает рамуцирумаб и доцетаксел. В некоторых аспектах рамуцирумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в течение приблизительно 60 минут в день 1 трехнедельного цикла и доцетаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 75 мг/м^2 в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла.

[0338] В некоторых аспектах противоопухолевое средство включает бевацизумаб и пеметрексед. В некоторых аспектах бевацизумаб вводят внутривенно в дозе от приблизительно $7,5 \text{ мг/кг}$ до приблизительно 15 мг/кг в течение приблизительно 10 минут в день 1 трехнедельного цикла и пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м^2 в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла.

II.B.3. Ингибиторы контрольных точек

[0339] В некоторых аспектах противоопухолевое средство, вводимое в качестве дополнительного терапевтического средства в способах по изобретению, является ингибитором контрольных точек.

[0340] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек включает ингибитор пути программируемой гибели-1 (PD-1), ингибитор белка цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым и ITIM-доменом (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор содержащего V-домен Ig супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) (например, ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), эпакадостат (INCB24360), навоксимод (GDC-0919) или линродостат (BMS-986205), включая соль линродостата, такую как, например, линродостата мезилат), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулин-подобного лектина, связывающего сиаловую кислоту-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии-1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор преобладающих повторов гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка программируемой гибели-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0341] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

[0342] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют отдельно. В некоторых аспектах каждый ингибитор контрольных точек составляют отдельно, если ингибитор контрольных точек включает более одного ингибитора контрольных точек. В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят перед антагонистом LAG-3. В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят перед ингибитором контрольных точек.

[0343] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют совместно. В некоторых аспектах два или более ингибитора контрольных точек составляют совместно, если ингибитор контрольных точек включает более одного ингибитора контрольных точек.

[0344] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек вводят одновременно.

[0345] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в фиксированной дозе.

[0346] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе по

недель, каждые шесть недель, каждые семь недель, каждые восемь недель, каждые девять недель, каждые десять недель, каждые одиннадцать недель или каждые двенадцать недель.

[0352] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек вводят в постоянном количестве.

[0353] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек вводят в переменном количестве. Например, в некоторых аспектах поддерживающая доза антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек может быть такой же, как ударная доза, вводится первой, или выше. В некоторых аспектах поддерживающая доза антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек может быть такой же, как ударная доза, или ниже.

II.B.3.a. Ингибиторы пути PD-1

[0354] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек для использования в способах по изобретению включает ингибитор пути PD-1.

[0355] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является ингибитором PD-1 и/или ингибитором PD-L1.

[0356] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 является низкомолекулярным соединением.

[0357] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 является милламолекулой.

[0358] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 является макроциклическим пептидом.

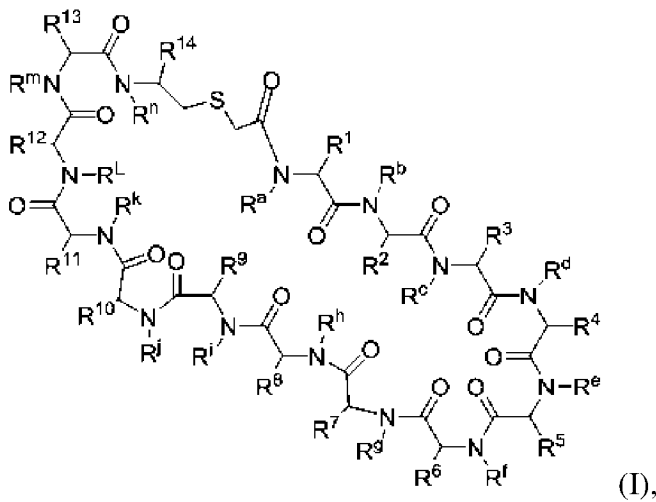
[0359] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 является BMS-986189.

[0360] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 является ингибитором, описанным в международной публикации № WO2014/151634, включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0361] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 является INCMGA00012 (Insight Pharmaceuticals).

[0362] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 содержит комбинацию антитела против PD-1, представленного в настоящем описании, и низкомолекулярного ингибитора PD-1.

[0363] В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 содержит милламолекулу, имеющую формулу (I):



где R^1 - R^{13} являются боковыми цепями аминокислот, R^a - R^n представляют собой водород, метил или образуют кольцо с вицинальной R-группой, и R^{14} представляет собой $-C(O)NHR^{15}$, где R^{15} представляет собой водород или остаток глицина, необязательно, замещенный дополнительными остатками глицина и/или хвостовыми группами, которые могут улучшать фармакокинетические свойства. В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 включает соединение, описанное в международной патентной публикации № WO2014/151634, включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 включает соединение, описанное в международных патентных публикациях №№ 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 в качестве ссылки в полном объеме.

[0364] В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 включает низкомолекулярный ингибитор PD-L1, описанный в международных патентных публикациях №№ WO2015/034820, WO2015/160641, WO2018/044963, WO2017/066227, WO2018/009505, WO2018/183171, WO2018/118848, WO2019/147662 или WO2019/169123, каждая из которых в полном объеме включена в настоящее описание в качестве ссылки.

[0365] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является растворимым полипептидом PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 является слитым полипептидом. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий-фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит увеличивающий время полужизни остаток. В некоторых аспектах увеличивающий время полужизни остаток содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующий остаток, гэкилирующий остаток, ХТЕН, пэгилирующий остаток, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 является AMP-224 (см., например, патентной заявке США № 2013/0017199).

[0366] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-

1 и/или антителом против PD-L1.

II.B.3.a.i. Антитела против PD-1

[0367] В способах по изобретению можно использовать известные в этой области антитела против PD-1. Различные моноклональные антитела человека, специфически связывающиеся с PD-1 с высокой аффинностью, описаны в патенте США № 8008449. Показано, что антитела против PD-1 человека, описанные в патенте США № 8008449, демонстрируют одну или более из следующих характеристик: (a) связываются с PD-1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее, что определяют посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) по существу, не связываются с CD28, CTLA-4 или ICOS человека; (c) повышают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR); (d) повышают продукцию интерферона- γ в анализе MLR; (e) повышают секрецию ИЛ-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 анамнестические ответы; (i) стимулируют гуморальные ответы; и (j) ингибируют рост опухолевых клеток *in vivo*. Антитела против PD-1, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают моноклональные антитела, специфически связывающиеся с PD-1 человека и демонстрирующие по меньшей мере одну, в некоторых аспектах - по меньшей мере пять, из предшествующих характеристик.

[0368] Другие моноклональные антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по изобретению, описаны, например, в патентах США №№ 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, патентной публикации США № 2016/0272708 и публикациях РСТ №№ WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0369] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по изобретению, включают ниволумаб (также известный как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаб (Merck; также известный как KEYTRUDA®, ламбролизумаб и MK3475; см. WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; также известный как спартализумаб; см. WO 2015/112900 и патент США № 9683048), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известный как AMP-514; см. WO 2012/145493), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical; также известный как ANB011 или достарлимаб; см. WO 2014/179664), цемиплимаб (Regeneron; также известный как LIBTAYO® или REGN2810; см. WO 2015/112800 и патент США № 9987500), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; также известный как торипалимаб; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), PF-06801591 (Pfizer; также известный как сасанлимаб; патентная заявка США № 2016/0159905), BGB-A317

(Beigene; также известный как тислелизумаб; см. WO 2015/35606 и патентную заявку США № 2015/0079109), BI 754091 (Boehringer Ingelheim; см. Zettl M et al., Cancer. Res. (2018);78(13 Suppl):Abstract 4558), INCSHR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine; также известный 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 известный как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 (MacroGenics, см. WO 2017/19846), BCD-100 (Biocad; Kaplon et al., mAbs 10(2):183-203 (2018), IBI308 (Innovent; также известный как синтилимаб; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540) и SSI-361 (Lyvgen Biopharma Holdings Limited, патентная заявка США № 2018/0346569).

[0370] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают выделенные антитела, специфически связывающиеся с PD-1 человека и перекрестно конкурирующие за связывание с PD-1 человека с любым антителом против PD-1, представленным в настоящем описании, например, ниволумаб (см., например, патент США № 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). В некоторых аспектах антитело против PD-1 связывается с тем же эпитопом, что и любые из антител против PD-1, представленных в настоящем описании, например, ниволумаб.

[0371] В некоторых аспектах антитела, перекрестно конкурирующие за связывание с PD-1 человека или связывающиеся с той же эпитопной областью, что и любое антитело против PD-1, представленное в настоящем описании, например, ниволумаб, являются моноклональными антителами. В случае введения людям, эти перекрестно конкурирующие антитела являются химерными антителами, сконструированными антителами или гуманизированными антителами или антителами человека. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получать и выделять способами, хорошо известными в этой области.

[0372] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любых из указанных выше полноразмерных антител.

[0373] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по изобретению, являются антителами, связывающимися с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокирующими связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибирующими иммуносупрессорный эффект пути передачи сигнала PD-1. В любой из композиций или способов, представленных в настоящем описании, "антитело" против PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, связывающийся с рецептором PD-1 и демонстрирующий функциональные свойства, схожие с таковыми целых антител в ингибировании связывания лиганда и положительной регуляции иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

[0374] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является полноразмерным

антителом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0375] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0376] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, PDR001 (спартализумабом), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимабом, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0377] В некоторых аспектах антитело против PD-1 составляют для внутривенного введения.

[03978] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

[0379] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом. Ниволумаб является полностью человеческим антителом IgG4 (S228P) против PD-1-ингибитором иммунных контрольных точек, селективно предотвращающим взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2) и, таким образом, блокирующим отрицательную регуляцию противоопухолевых функций Т-клеток (патент США № 8008449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

[0380] В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 240 мг раз приблизительно в 2 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 240 мг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 360 мг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 480 мг раз приблизительно в 4 недели.

[0381] В некоторых аспектах ниволумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 240 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 двухнедельного цикла.

[0382] В некоторых аспектах ниволумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 480 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 четырехнедельного цикла.

[0383] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0384] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против

PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 16; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 19; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 20.

[0385] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0386] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0387] В некоторых аспектах способы по изобретению включают комбинацию релатлимаба и ниволумаба.

[0388] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0389] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в 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, приведенную в 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, приведенную в 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, приведенную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно.

[0390] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0391] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0392] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0393] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является пембролизумабом. Пембролизумаб является гуманизированным моноклональным антителом IgG4 (S228P) против рецептора поверхности клетки человека PD-1. Пембролизумаб описан, например, в патентах США №№ 8354509 и 8900587.

[0394] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 200 мг раз приблизительно в 2 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 200 мг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 400 мг раз приблизительно в 6 недель. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 300 мг раз приблизительно в 4-5 недель.

[0395] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в день 1, затем раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в течение до 35 циклов. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение до 35 циклов.

[0396] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение до 35 циклов и пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м² в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла, с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом в дозе приблизительно 500 мг/м², вводимой внутривенно в день 1 трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую терапию продолжают до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

[0397] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м² в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла, и карбоплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 5 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0398] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, пеметрексед вводят внутривенно в дозе приблизительно 500 мг/м² в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла, и цисплатин вводят внутривенно в дозе приблизительно 75 мг/м² в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла.

[0399] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, альбумин-связанный паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 100 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого цикла, и карбоплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0400] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг/м² в течение приблизительно 180 минут в день 1 каждого цикла, и карбоплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0401] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, альбумин-связанный паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 100 мг/м² в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого цикла, и цисплатин вводят внутривенно в дозе приблизительно 75 мг/м² до приблизительно 80 мг/м² в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла.

[0402] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение приблизительно 4 циклов, паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг/м² в течение приблизительно 180 минут в день 1 каждого цикла, и цисплатин вводят внутривенно в дозе приблизительно 75 мг/м² до приблизительно 80 мг/м² в течение приблизительно 60 минут в день 1 каждого цикла.

[0403] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 79, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 80.

[0404] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 81; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 82; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в

SEQ ID NO: 83; (d) CDR1 вариательной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 84; (e) CDR2 вариательной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 85; и (f) CDR3 вариательной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 86.

[0405] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее вариательные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

[0406] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

[0407] В некоторых аспектах способы по изобретению включают комбинацию фавезелимаба и пембролизумаба. В некоторых аспектах 800 мг фавезелимаба и 200 мг пембролизумаба вводят внутривенно в день 1, затем раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах комбинацию фавезелимаба и пембролизумаба вводят в течение до 35 циклов. В некоторых аспектах 800 мг фавезелимаба и 200 мг пембролизумаба вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут в день 1 трехнедельного цикла в течение до 35 циклов.

[0408] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 70; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 79, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 80.

[0409] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 и SEQ ID NO: 73, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в 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 вариательной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82 и SEQ ID NO: 83, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86, соответственно.

[0410] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее вариательные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее вариательные области тяжелой и легкой цепи, содержащие

последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

[0411] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

[0412] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является цемиплимабом (REGN2810). Цемиплимаб описан, например, в WO 2015/112800 и патенте США № 9987500.

[0413] В некоторых аспектах цемиплимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 350 мг раз приблизительно в 3 недели.

[0414] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 35, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36.

[0415] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 39; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 40; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42.

[0416] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 35 и 36, соответственно.

[0417] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 33 и 34, соответственно.

[0418] В некоторых аспектах способы по изобретению включают комбинацию фианлимаба и цемиплимаба.

[0419] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность,

приведенную в SEQ ID NO: 35, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36.

[0420] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 и SEQ ID NO: 29, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в 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 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 и SEQ ID NO: 42, соответственно.

[0421] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 25 и 26, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 35 и 36, соответственно.

[0422] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23 и 24, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 33 и 34, соответственно.

[0423] В некоторых аспектах антитело против PD-1 является спартализумабом (PDR001). Спартализумаб описан, например, в WO 2015/112900 и патенте США № 9683048.

[0424] В некоторых аспектах спартализумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг раз приблизительно в 3 недели или 400 мг раз приблизительно в 4 недели.

[0425] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 60.

[0426] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 63; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 64; (e) CDR2 варибельной области

легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66.

[0427] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно.

[0428] В некоторых аспектах способы по изобретению включают антитело против PD-1, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0429] В некоторых аспектах способы по изобретению включают комбинацию иерамилимаба и спартализумаба. В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 400 мг приблизительно один раз в три недели и спартализумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 600 мг приблизительно один раз в четыре недели и спартализумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 400 мг раз приблизительно а 4 недели.

[0430] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 47, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 60.

[0431] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 48, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 60.

[0432] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в 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, приведенную в 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, приведенную в SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 63, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3

вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и SEQ ID NO: 66, соответственно.

[0433] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47 и 49, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно.

[0434] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 48 и 50, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно.

[0435] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 43 и 45, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0436] В некоторых аспектах способы по изобретению включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 44 и 46, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0437] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких, включающему введение индивидууму: (a) антитела против LAG-3 и (b) антитела против PD-1.

[0438] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение индивидууму PDCT.

[0439] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (a) антитела против LAG-3, (b) антитела против PD-1 и (c) PDCT.

[0440] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (a) антитела против LAG-3, (b) антитела против PD-1 и (c) PDCT.

[0441] Антитело против LAG-3 и антитела против PD-1 можно вводить в любой из доз или комбинаций доз, представленных в настоящем описании.

[0442] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 80 мг.

[0443] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 160 мг.

[0444] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 360 мг.

[0445] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 480 мг.

[0446] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 720 мг.

[0447] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 800 мг.

[0448] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 960 мг.

[0449] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет 200 мг.

[0450] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет 240 мг.

[0451] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет 360 мг.

[0452] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет 480 мг.

[0453] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 80 мг и доза антитела против PD-1 составляет 240 мг.

[0454] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 160 мг, и доза антитела против PD-1 составляет 480 мг.

[0455] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 360 мг, и доза антитела против PD-1 составляет 360 мг.

[0456] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 480 мг, и доза антитела против PD-1 составляет 480 мг.

[0457] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 720 мг, и доза антитела против PD-1 составляет 360 мг.

[0458] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 800 мг, и доза антитела против PD-1 составляет 200 мг.

[0459] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет 960 мг, и доза антитела против PD-1 составляет 480 мг.

[0460] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, и (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0461] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего раком легких, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены

CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

[0462] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 200 мг/м² паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0463] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 200 мг/м² паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0464] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность,

приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 100 мг/м² альбумин-связанного паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0465] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 100 мг/м² альбумин-связанного паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0466] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплюскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 5 мг/мл·мин или приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0467] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплюскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области

тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 5 мг/мл·мин или приблизительно 6 мг/мл·мин, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0468] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу приблизительно 75 мг/м² цисплатина, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0469] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, (б) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, (с) PDCT, включающей: (i) дозу приблизительно 75 мг/м² цисплатина, и (ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

[0470] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят приблизительно один раз в три недели. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят в день 1 каждого трехнедельного цикла.

[0471] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

[0472] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

[0473] В некоторых аспектах композицию, содержащую антитело против LAG-3 и

антитело против PD-1, вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

[0474] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят внутривенно из одного мешка для внутривенной инфузии в течение приблизительно 30 минут.

[0475] В некоторых аспектах PDCT вводят каждые три недели. В некоторых аспектах PDCT вводят в трехнедельном цикле в течение до приблизительно 4 циклов.

[0476] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят перед PDCT.

[0477] В некоторых аспектах PDCT включает карбоплатин и паклитаксел. В некоторых аспектах паклитаксел вводят в течение приблизительно 180 минут в день 1 каждого цикла с последующим введением карбоплатина внутривенно в течение приблизительно 30 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах NSCLC имеет плоскоклеточную гистологию.

[0478] В некоторых аспектах PDCT включает карбоплатин и альбумин-связанный паклитаксел. В некоторых аспектах альбумин-связанный паклитаксел вводят в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого цикла с последующим введением карбоплатина внутривенно в течение приблизительно 30 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах NSCLC имеет плоскоклеточную гистологию.

[0479] В некоторых аспектах PDCT включает карбоплатин и пеметрексед. В некоторых аспектах пеметрексед вводят в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла с последующим введением карбоплатина внутривенно в течение приблизительно 30 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах пеметрексед вводят в поддерживающей дозе в отдельности или в комбинации с антителами против LAG-3 и против PD-1 индивидуумам, имеющим стабильное заболевание или ответ после введения PDCT в течение приблизительно 4 трехнедельных циклов. В некоторых аспектах поддерживающая доза пеметрекседа составляет 500 мг/м^2 . В некоторых аспектах поддерживающую дозу вводят в день 1 трехнедельного цикла. В некоторых аспектах введение поддерживающей дозы продолжают до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В некоторых аспектах NSCLC имеет неплюскоклеточную гистологию.

[0480] В некоторых аспектах PDCT включает цисплатин и пеметрексед. В некоторых аспектах пеметрексед вводят в течение приблизительно 10 минут в день 1 каждого цикла с последующим введением цисплатина внутривенно в течение приблизительно 30 минут в день 1 каждого цикла. В некоторых аспектах пеметрексед вводят в поддерживающей дозе в отдельности или в комбинации с антителами против LAG-3 и против PD-1 индивидуумам, имеющим стабильное заболевание или ответ после введения PDCT в течение приблизительно 4 циклов. В некоторых аспектах поддерживающая доза пеметрекседа составляет 500 мг/м^2 . В некоторых аспектах поддерживающую дозу вводят в день 1 трехнедельного цикла. В некоторых аспектах введение поддерживающей дозы до прогрессирования заболевания или неприемлемой

токсичности. В некоторых аспектах NSCLC имеет неплоскоклеточную гистологию.

II.B.3.a.ii. Антитела против PD-L1

[0481] В способах по изобретению можно использовать известные в этой области антитела против PD-L1. Примеры антител против PD-L1, которые можно использовать в композициях и способах по изобретению, включают антитела, описанные в патенте США № 9580507. Показано, что моноклональные антитела человека против PD-L1, описанные в патенте США № 9580507, демонстрируют одну или более из следующих характеристик: (a) связываются с человек PD-L1 с K_D 1×10^{-7} М или менее, что определяют посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) повышают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR); (c) повышают продукцию интерферона- γ в анализе MLR; (d) повышают секрецию ИЛ-2 в анализе MLR; (e) стимулируют гуморальные ответы; и (f) реверсируют эффект Т-регуляторных клеток в отношении эффекторных Т-клеток и/или дендритных клеток. Антитела против PD-L1, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают моноклональные антитела, специфически связывающиеся с PD-L1 человека и демонстрирующие по меньшей мере одну, в некоторых аспектах - по меньшей мере пять, из предшествующих характеристик.

[0482] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по изобретению, включают BMS-936559 (также известный как 12A4, MDX-1105; см., например, патент США № 7943743 и WO 2013/173223), атезолизумаб (Roche; также известный как TECENTRIQ®, MPDL3280A, RG7446; см. патент США № 8217149; также см. Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), дурвалумаб (AstraZeneca; также известный как IMFINZI™, MEDI-4736; см. WO 2011/066389), авелумаб (Pfizer; также известный как BAVENCIO®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), BGB-A333 (BeiGene; см. Desai et al., JCO 36 (15suppl):TPS3113 (2018)), ICO 36, FAZ053 (Novartis) и CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)).

[0483] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают выделенные антитела, специфически связывающиеся с PD-L1 человека и перекрестно конкурирующие за связывание с PD-L1 человека с любым антителом против PD-L1, представленным в настоящем описании, например, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 связывается с тем же эпитопом, что и любые из антител против PD-L1, представленных в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. В некоторых аспектах антитела, перекрестно конкурирующие за связывание с PD-L1 человека или связывающиеся с той же эпитопной областью, что и любое антитело против PD-L1, представленное в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, являются моноклональными антителами. В случае введения

людям, эти перекрестно конкурирующие антитела являются химерными антителами, сконструированными антителами, или гуманизированными антителами, или антителами человека. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получать и выделять способами, хорошо известными в этой области.

[0484] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любых из указанных выше полноразмерных антител.

[0485] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по изобретению, являются антителами связывающимися с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокирующими связывание с PD-1 и ингибирующими иммуносупрессорный эффект пути передачи сигнала PD-1. В любой из композиций или способов, представленных в настоящем описании, "антитело" против PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, связывающийся с PD-L1 и демонстрирующий функциональные свойства, схожие с таковыми целых антител в ингибировании связывания рецептора и положительной регуляции иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

[0486] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 заменяют антителом против PD-1 в любом из способов, представленных в настоящем описании.

[0487] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является полноразмерным антителом.

[0488] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0489] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0490] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является BMS-936559, атезолизумабом, дурвалумабом, авелумабом, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0491] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является атезолизумабом. Атезолизумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом IgG1 против PD-L1. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 800 мг раз приблизительно в 2 недели. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 840 мг раз приблизительно в 2 недели.

[0492] В некоторых аспектах атезолизумаб вводят внутривенно в дозе

приблизительно 1200 мг в день 1 трехнедельного цикла.

[0493] В некоторых аспектах атезолизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 1200 мг в день 1 трехнедельного цикла, и бевацизумаб вводят в дозе приблизительно 15 мг/кг в день 1 каждого цикла.

[0494] В некоторых аспектах атезолизумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 1200 мг в день 1 трехнедельного цикла в течение от приблизительно 4 до приблизительно 6 циклов, бевацизумаб вводят в дозе приблизительно 15 мг/кг в день 1 каждого цикла, паклитаксел вводят внутривенно в дозе приблизительно 200 мг/м² в течение приблизительно 180 минут в день 1 каждого цикла, и карбоплатин вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут в дозе для целевой AUC приблизительно 6 мг/мл·мин в день 1 каждого цикла.

[0495] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является дурвалумабом. Дурвалумаб является моноклональным антителом IgG1 каппа человека против PD-L1. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг раз приблизительно в 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг раз приблизительно в 2 недели в течение до 12 месяцев. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 800 мг/кг раз приблизительно в 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 1200 мг/кг раз приблизительно в 3 недели.

[0496] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 является авелумабом. Авелумаб является моноклональным антителом IgG1 лямбда человека против PD-L1. В некоторых аспектах авелумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 800 мг раз приблизительно в 2 недели.

II.B.3.b. Ингибиторы CTLA-4

[0497] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек, представленный в настоящем описании, включает ингибитор CTLA-4. В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 является антителом против CTLA-4.

[0498] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах по изобретению, связываются с CTLA-4 человека и нарушают взаимодействие CTLA-4 с рецептором B7 человека. Т.к. взаимодействие CTLA-4 с B7 приводит к передаче сигнала, приводящей к инактивации Т-клеток, несущих рецептор CTLA-4, нарушение взаимодействия эффективно индуцирует, повышает или пролонгирует активацию таких Т-клеток, таким образом, индуцируя, повышая или пролонгируя иммунный ответ.

[0499] Моноклональные антитела человека, специфически связывающиеся с CTLA-4 с высокой аффинностью, описаны в патенте США № 6984720. Другие моноклональные антитела против CTLA-4 описаны, например, в патентах США №№ 5977318, 6051227, 6682736 и 7034121 и международных патентных публикациях №№ WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237 и WO 2000/037504, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Показано, что моноклональные антитела человека против CTLA-4, описанные в патенте США № 6984720, демонстрируют

одну или более из следующих характеристик: (a) специфически связывается с человек CTLA-4 с аффинностью связывания, отраженной в равновесной константе ассоциации (K_a) по меньшей мере приблизительно 10^7 M^{-1} , или приблизительно 10^9 M^{-1} , или приблизительно от 10^{10} M^{-1} до 10^{11} M^{-1} или выше, что определяют посредством анализа *Viacore*; (b) кинетической константе ассоциации (k_a) по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 или приблизительно $10^5 \text{ s}^{-1} \text{ c}^{-1}$; (c) кинетической константе диссоциации (k_d) по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 или приблизительно $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ c}^{-1}$; и (d) ингибирует связывание CTLA-4 с B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают моноклональные антитела, специфически связывающиеся с человек CTLA-4 и демонстрирующие по меньшей мере одну, по меньшей мере две или по меньшей мере три из предшествующих характеристик.

[0500] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах по изобретению, включают ипилимумаб (также известный как YERVOY®, MDX-010, 10D1; см. патент США № 6984720), МК-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; см. WO 2016/196237), и тремелимумаб (AstraZeneca; также известный как тицилимумаб, CP-675,206; см. WO 2000/037504 и Ribas, *Update Cancer Ther.* 2(3): 133-39 (2007)).

[0501] 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, представленным в настоящем описании, например, ипилимумабом и/или тремелимумабом. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 связывается с тем же эпитопом, что и любые из антител против CTLA-4, представленных в настоящем описании, например, ипилимумаб и/или тремелимумаб.

[0502] В некоторых аспектах антитела, перекрестно конкурирующие за связывание с CTLA-4 человека или связывающиеся с той же эпитопной областью, что и любое антитело против CTLA-4, представленное в настоящем описании, например, ипилимумаб и/или тремелимумаб, являются моноклональными антителами. В случае введения людям, эти перекрестно конкурирующие антитела являются химерными антителами, сконструированными антителами, или гуманизированными антителами, или антителами человека.

[0503] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любых из указанных выше полноразмерных антител.

[0504] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является полноразмерным антителом. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом. В некоторых аспектах полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

[0505] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является $F(ab')_2$ -фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-

фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

[0506] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является ипилимумабом, тремелимумабом, МК-1308, AGEN-1884 или содержит его антигенсвязывающую часть.

[0507] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 является ипилимумабом. Ипилимумаб является полностью человеческим моноклональным антителом IgG1, блокирующим связывание CTLA-4 с его лигандами B7, таким образом, стимулируя активацию Т-клеток. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг раз приблизительно в 3 недели. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг раз приблизительно в 12 недель. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в четырех дозах. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в день 1 каждого цикла.

II.B.4. терапия для сенсibiliзирующих мутаций

[0508] В некоторых аспектах способ по изобретению включает лечение индивидуума с мутацией, чувствительной к терапии направленным ингибитором, такой как сенсibiliзирующая мутация в таком гене, как EGFR, ALK, ROS-1, NTRK или BRAF. такие способы дополнительно могут включать введение направленного ингибитора мутантных генов, включая стандартную терапию для индивидуумов, имеющих такие мутации и страдающих NSCLC.

[0509] В некоторых аспектах способ по изобретению включает терапию первой линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию EGFR, включающую введение индивидууму афатиниба (например, 40 мг перорально раз в сутки), эрлотиниба (например, 150 мг перорально раз в сутки), дакомитиниба (например, 45 мг перорально раз в сутки), гефитиниба (например, 250 мг перорально раз в сутки) или осимертиниба (например, 80 мг перорально раз в сутки).

[0510] В некоторых аспектах способ по изобретению включает терапию второй или третьей линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию EGFR, включающую введение индивидууму афатиниба и цетуксимаба (например, 40 мг афатиниба перорально раз в сутки в дни 1-14 и цетуксимаб в дозе 500 мг/м² в день 1 в 2-недельных циклах) или осимертиниба (например, 80 мг перорально раз в сутки).

[0511] В некоторых аспектах способ по изобретению включает терапию первой, второй или третьей линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию ALK (например, реаранжировку ALK), включающую введение индивидууму алектиниба (например, 600 мг перорально дважды в сутки), бригатиниба (например, 4-недельный цикл из 90 мг перорально раз в сутки в дни 1-7, 180 мг перорально раз в сутки в дни 8-28, а затем 180 мг перорально раз в сутки в дни 29-56), церитиниба (например, 450 мг перорально раз в сутки) или кризотиниба (например, 250 мг перорально дважды в сутки).

[0512] В некоторых аспектах способ по изобретению включает терапию второй или третьей линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию ALK (например, реаранжировку ALK), включающую введение индивидууму лорлатиниба (например, 100 мг перорально раз в сутки).

[0513] В некоторых аспектах способ по изобретению включает терапию первой линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию ROS-1 (например, реаранжировку ROS-1), включающую введение индивидууму церитиниба (например, 450 мг перорально раз в сутки), кризотиниба (например, 250 мг перорально дважды в сутки) или энтректиниба (например, 600 мг перорально раз в сутки). В некоторых аспектах способ по изобретению включает стандартную терапию второй или третьей линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию ROS-1 (например, реаранжировку ROS-1), где стандартная терапия включает введение индивидууму лорлатиниба (например, 100 мг перорально раз в сутки).

[0514] В некоторых аспектах способ по изобретению включает терапию первой, второй или третьей линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию BRAF (например, BRAF V600E), включающий введение индивидууму дабрафениба (например, 150 мг перорально дважды в сутки), дабрафениба и траметиниба (например, 150 мг перорально дважды в сутки и 2 мг перорально раз в сутки траметиниб) или вемурафениба (например, 960 мг перорально раз в сутки).

[0515] В некоторых аспектах способ по изобретению включает терапию первой, второй или третьей линии для индивидуума, страдающего NSCLC на поздней стадии или метастатическим NSCLC, имеющего сенсibiliзирующую мутацию NTRK (например, слияние гена NTRK), включающую введение индивидууму энтректиниба (например, 600 мг перорально раз в сутки) или ларотректиниба (например, 100 мг перорально дважды в сутки).

III. Фармацевтические композиции

[0516] Терапевтические средства по изобретению можно составлять в композиции, например, фармацевтической композиции, содержащей ингибитор, антитело и/или средство, как представлено в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель. В рамках изобретения термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые, изотонические средства и замедляющие абсорбцию средства и т.п., являющиеся физиологически совместимыми.

[0517] В некоторых аспектах носитель для композиции, содержащей ингибитор, антитело и/или средство, как представлено в настоящем описании, подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, посредством инъекции или инфузии). В некоторых

аспектах носитель подходит для непарантерального, например, перорального, введения. В некоторых аспектах подкожная инъекция основана на технологии доставки лекарственных средств ENHANZE® от Halozyme Therapeutics (см. патент США № 7767429, включенный в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме). В ENHANZE® используют совместное составление антитела с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека (гHuPH20), что устраняет обычные ограничения на объем биологических средств и лекарственных средств, которые можно вводить подкожно, из-за внеклеточного матрикса (см. патент США № 7767429). Фармацевтическая композиция по изобретению может включать одну или более фармацевтически приемлемых солей, антиоксидантов, водных и неводных носителей и/или вспомогательных средств, таких как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие средства. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция по изобретению может дополнительно содержать рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека, например, гHuPH20.

[0518] Лечение продолжают при условии, что наблюдают клиническая польза, или до возникновения неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. Доза и частота варьируются в зависимости от времени полужизни ингибитора, антитела и/или средства в организме индивидуума. В основном, антитела человека демонстрируют наибольшее время полужизни, после них следуют гуманизированные антитела, химерные антитела, и не принадлежащие человеку антитела. Доза и частота введения могут варьироваться в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. При профилактическом использовании, как правило, вводят относительно низкую дозу через относительно редкие промежутки времени в течение длительного периода времени. Некоторых пациентов продолжают подвергать лечению в течение всей их последующей жизни. При терапевтическом использовании иногда необходима относительно высокая доза с относительно короткими интервалами до уменьшения или прекращения прогрессирования заболевания или, и, предпочтительно, до того, как пациент продемонстрирует частичное или полное улучшение симптомов заболевания. Затем пациента можно переводить на профилактический режим.

[0519] точные уровни доз активных ингредиентов (т.е. ингибиторов, антител и/или средств) в фармацевтических композициях по изобретению можно варьировать так, чтобы получать количество активного ингредиента, являющееся эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без излишней токсичности для пациента. Выбранный уровень доз будет зависеть от различных фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по изобретению, путь введения, время введения, скорость экскреции конкретного используемого соединения, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, подвергаемого лечению, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины. Композицию по изобретению можно вводить

одним или более путями введения с использованием одного или более из различных способов, хорошо известных в этой области. Как будет понятно специалистам в этой области, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от желаемых результатов.

[0520] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело против LAG-3 и антитело против PD-1, как представлено в настоящем описании, в любой из доз или комбинаций доз, представленных в настоящем описании.

[0521] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция предназначена для лечения человека с раком легких, как представлено в настоящем описании.

[0522] В некоторых аспектах способ лечения человека с раком легких, как представлено в настоящем описании, включает введение фармацевтической композиции, как представлено в настоящем описании.

[0523] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу релатлимаба и дозу антитела против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом.

[0524] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу фавезелимаба и дозу антитела против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является пембролизумабом.

[0525] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу фианлимаба и дозу антитела против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является цемиплимабом.

[0526] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу иерамилимаба и дозу антитела против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является спартализумабом.

[0527] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно

приблизительно 400 мг или приблизительно 480 мг антитела против PD-1.

[0545] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 12,5 мг/мл антитела против LAG-3 и приблизительно 37,5 мг/мл антитела против PD-1.

[0546] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мг/мл антитела против LAG-3 и приблизительно 5 мг/мл антитела против PD-1.

[0547] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 75 мг/мл антитела против LAG-3 и приблизительно 75 мг/мл антитела против PD-1.

[0548] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 100 мг/мл антитела против LAG-3 и приблизительно 50 мг/мл антитела против PD-1.

[0549] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 80 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 240 мг антитела против PD-1.

[0550] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 160 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 480 мг антитела против PD-1.

[0551] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 360 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 360 мг антитела против PD-1.

[0552] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 480 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 480 мг антитела против PD-1.

[0553] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 720 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 360 мг антитела против PD-1.

[0554] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 800 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 200 мг антитела против PD-1.

[0555] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 960 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 480 мг антитела против PD-1.

[0556] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 50 мМ гистидина, от приблизительно 50 мМ до приблизительно 300 мМ сахарозы, от приблизительно 5 мкМ до приблизительно 1 мМ диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) или этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и от приблизительно 0,001% до приблизительно 1% (масс./об.) полисорбата или поллоксамера (например, полисорбата 80 (PS80), полисорбата 20 (PS20),

полоксамера 188 (PX188) или любой их комбинации).

[0557] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит приблизительно 20 мМ гистидина, приблизительно 250 мМ сахарозы, приблизительно 50 мкМ DTPA и 0,05% PS80.

[0558] В некоторых аспектах pH фармацевтической композиции составляет от приблизительно 5 до приблизительно 6,5. В некоторых аспектах pH составляет от приблизительно 5,3 до приблизительно 6,3. В некоторых аспектах pH составляет 5,8. В некоторых аспектах pH составляет 5,7.

[0559] Настоящее изобретение относится к флакону, шприцу или мешку для внутривенной инфузии, содержащему фармацевтическую композицию, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах настоящее изобретение включает автоинжектор, содержащий фармацевтическую композицию, представленную в настоящем описании.

[0560] В некоторых аспектах флакон содержит фармацевтическую композицию, как представлено в настоящем описании, и флакон дополнительно содержит пробку и пломбу. В некоторых аспектах общий объем во флаконе составляет приблизительно 5 мл, приблизительно 6 мл, приблизительно 7 мл, приблизительно 8 мл, приблизительно 9 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 11 мл, приблизительно 12 мл, приблизительно 13 мл, приблизительно 14 мл, приблизительно 15 мл, приблизительно 16 мл, приблизительно 17 мл, приблизительно 18 мл, приблизительно 19 мл или приблизительно 20 мл.

IV. Наборы

[0561] Также в объем настоящего изобретения входят наборы для лечения человека с раком легких, содержащие любые из антител, терапевтических средств и/или противоопухолевых средств, представленных в настоящем описании.

[0562] Наборы, как правило, включают ярлык, на котором указано предполагаемое использование содержимого набора и инструкции по использованию. Термин "ярлык" включает любой письменный или записанный материал, предоставленный на наборе или с ним или иначе дополняющий набор.

[0563] Настоящее изобретение относится к набору для лечения человека, страдающего раком легких, содержащему: (a) дозу антитела против LAG-3; (b) дозу антитела против PD-1; и (c) инструкции по использованию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего раком легких.

[0564] Антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 можно предоставлять в любой из доз или комбинаций доз, представленных в настоящем описании.

[0565] В некоторых аспектах набор содержит дозу релатлимаба и дозу антитела против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом.

[0566] В некоторых аспектах набор содержит дозу фавезелимаба и дозу антитела против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело

против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является пембролизумабом.

[0567] В некоторых аспектах набор содержит фианлимаб и антитело против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является цемиплимабом.

[0568] В некоторых аспектах набор содержит иерамилимаб и антитело против PD-1, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом или спартализумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-1 является спартализумабом.

[0569] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно 1:140, приблизительно 1:160, приблизительно 1:180, приблизительно 1:200, приблизительно 200:1, приблизительно 180:1, приблизительно 160:1, приблизительно 140:1, приблизительно 120:1, приблизительно 100:1, приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 2:1.

[0570] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 приблизительно 1:3.

[0571] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 приблизительно 1:1

[0572] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 приблизительно 2:1.

[0573] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 приблизительно 4:1.

[0574] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет приблизительно 20 мг/мл, приблизительно 25 мг/мл, приблизительно 30 мг/мл, приблизительно 35 мг/мл, приблизительно 40 мг/мл, приблизительно 45 мг/мл, приблизительно 50 мг/мл, приблизительно 55 мг/мл, приблизительно 60 мг/мл, приблизительно 65 мг/мл, приблизительно 70 мг/мл, приблизительно 75 мг/мл, приблизительно 80 мг/мл, приблизительно 85 мг/мл, приблизительно 90 мг/мл, приблизительно 95 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл,

[0598] Настоящее изобретение относится к набору для лечения человека, страдающего раком легких, содержащему: (a) 360 мг антитела против LAG-3; (b) 360 мг антитела против PD-1; и (c) инструкции по использованию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего раком легких.

[0599] Настоящее изобретение относится к набору для лечения человека, страдающего раком легких, содержащему: (a) 720 мг антитела против LAG-3; (b) 360 мг антитела против PD-1; и (c) инструкции по использованию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 в способе лечения человека, страдающего раком легких.

[0600] Настоящее изобретение относится к набору для лечения человека, страдающего раком легких, содержащему: (a) антитело против LAG-3; (b) антитело против PD-1; и (c) инструкции по получению каждого из антител в количестве 360 мг и использованию антител в способе лечения человека, страдающего раком легких.

[0601] Настоящее изобретение относится к набору для лечения человека, страдающего раком легких, содержащему: (a) антитело против LAG-3; (b) антитело против PD-1; и (c) инструкции по получению антител против LAG-3 и против PD-1 в количестве 720 мг и 360 мг, соответственно, и использованию антител в способе лечения человека, страдающего раком легких.

[0602] В некоторых аспектах антитела против LAG-3 и против PD-1 упаковывают совместно в одной стандартной лекарственной форме.

[0603] В некоторых аспектах антитела против LAG-3 и против PD-1 упаковывают в виде отдельных стандартных лекарственных форм.

[0604] В некоторых аспектах 40 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0605] В некоторых аспектах 80 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0606] В некоторых аспектах 160 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0607] В некоторых аспектах 360 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0608] В некоторых аспектах 480 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0609] В некоторых аспектах 720 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0610] В некоторых аспектах 800 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0611] В некоторых аспектах 960 мг антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0612] В некоторых аспектах 12,5 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0613] В некоторых аспектах 20 мг/мл антитела против LAG-3 предоставляют в

стандартной лекарственной форме.

[0634] В некоторых аспектах 175 мг/мл антитела против PD-1 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0635] В некоторых аспектах 200 мг/мл антитела против PD-1 предоставляют в стандартной лекарственной форме.

[0636] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 5 мМ до приблизительно 50 мМ гистидина 50, от приблизительно мМ до приблизительно 300 мМ сахарозы, от приблизительно 5 мкМ до приблизительно 1 мМ диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA) или этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и от приблизительно 0,001% до приблизительно 1% (масс./об.) полисорбата или полоксамера (например, полисорбата 80 (PS80), полисорбата 20 (PS20), полоксамера 188 (PX188) или любой их комбинации).

[0637] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 20 мМ гистидина, приблизительно 250 мМ сахарозы, приблизительно 50 мкМ DTPA и 0,05% PS80.

[0638] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма имеет pH от приблизительно 5 до приблизительно 6,5. В некоторых аспектах pH составляет от приблизительно 5,3 до приблизительно 6,3. В некоторых аспектах pH составляет 5,8. В некоторых аспектах pH составляет 5,7.

[0639] В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма представляет собой флакон, шприц или мешок для внутривенной инфузии. В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма представляет собой автоинжектор. В некоторых аспектах стандартная лекарственная форма представляет собой флакон, содержащий пробку и пломбу. В некоторых аспектах общий объем во флаконе составляет приблизительно 5 мл, приблизительно 6 мл, приблизительно 7 мл, приблизительно 8 мл, приблизительно 9 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 11 мл, приблизительно 12 мл, приблизительно 13 мл, приблизительно 14 мл, приблизительно 15 мл, приблизительно 16 мл, приблизительно 17 мл, приблизительно 18 мл, приблизительно 19 мл или приблизительно 20 мл.

[0640] В некоторых аспектах в наборе предоставляют инструкции по введению антитела против LAG-3 и/или антитела против PD-1 внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

[0641] В некоторых аспектах набор дополнительно содержит терапевтические средства для одной или более PDCT, как представлено в настоящем описании. В некоторых аспектах терапевтические средства для одной или более PDCT являются карбоплатином и паклитакселом, карбоплатином и альбумин-связанным паклитакселом, карбоплатином и пеметрекседом и/или цисплатином и пеметрекседом. В некоторых аспектах терапевтические средства являются карбоплатином, цисплатином, паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом и пеметрекседом.

[0642] Все ссылки, процитированные выше, а также все процитированные в них ссылки, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0643] Следующие примеры представлены в иллюстративных целях, а не для ограничения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Комбинация антител против LAG-3 и против PD-1 с химиотерапией для лечения рака легких

[0644] В многоцентровом, рандомизированном исследовании ("исследовании А") будут оценивать эффективность и безопасность комбинации ниволумаба и релатлимаба с химиотерапией относительно комбинации ниволумаба с химиотерапией у взрослых с нелеченным немелкоклеточным раком легких IV стадии или рецидивирующим немелкоклеточным раком легких (NSCLC). Исследование будут осуществлять в 2 частях: части 1, маскированном по исследовательскому центру и индивидуумам исследовании для подтверждения безопасности дозы; и части 2, двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании.

[0645] В другом многоцентровом, рандомизированном исследовании ("исследовании В") будут оценивать эффективность и безопасность комбинации ниволумаба и релатлимаба с химиотерапией относительно комбинации пембролизумаба с химиотерапией с нелеченным NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC.

Критерии включения/исключения пациентов

[0646] Пациенты будут представлять собой мужчин и женщин, имеющих возраст ≥ 18 лет или достигших местного возраста совершеннолетия, выбранных с использованием следующих критериев пригодности: (1) гистологически подтвержденный метастатический NSCLC плоскоклеточной (SQ) или неплоскоклеточной (NSQ) гистологии IVA/B стадии (что определяют с помощью 8-ой классификации Международной ассоциации по изучению рака легких) или рецидивирующее заболевание после мультимодальной терапии местнораспространенного заболевания; (2) измеримое заболевание по результатам компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии в соответствии с критериями RECIST v1.1, при этом рентгенографическую оценку опухоли осуществляют в пределах 28 дней до рандомизации; (3) отсутствие предшествующего системного противоопухолевого лечения, осуществляемого в качестве первичной терапии заболевания на поздней стадии или метастатического заболевания; (4) ECOG PS ≤ 1 при скрининге, подтвержденные перед рандомизацией; (5) ожидаемая продолжительность жизни по меньшей мере 3 месяца на момент введения первой дозы; (6) фиксированный формалином, погруженный в парафин блок ткани, содержащий достаточно ткани для получения 20 срезов или минимум 20 неокрашенных препаратов опухолевой ткани из толстоигольного биоптата, щипкового биоптата, эксцизионного биоптата или операционного материала, полученного во время скрининга или перед включением (в пределах 3 месяцев от включения при хранении при 2-8°C или в пределах 2 месяцев от включения при хранении при температуре окружающей среды и без промежуточного системного противоопухолевого лечения между временем получения и включения); и (6)

результаты иммуногистохимии на PD-L1 и LAG-3 (ИНС) в период скрининга перед рандомизацией (экспрессия LAG-3 на иммунных клетках и экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках будут измерять с использованием аналитически валидированных анализов).

[0647] Предшествующая радикальная химиолучевая терапия для местнораспространенного заболевания допустима при условии, что последнее введение химиотерапии или лучевая терапия (в зависимости от того, что было последним) проведено по меньшей мере за 6 месяцев до включения. Предшествующая адъювантная или неoadъювантная химиотерапия для рака легких на ранней стадии допустима, если завершена по меньшей мере за 6 месяцев до начала исследуемого лечения. Предшествующая паллиативная лучевая терапия очагов не в центральной нервной системе (ЦНС) должна быть завершена по меньшей мере за 2 недели до лечения. Участникам с симптоматическими опухолевыми очагами на исходной уровни, которые могут потребовать паллиативной лучевой терапии в пределах 4 недель от первого лечения, настоятельно рекомендуют пройти паллиативную лучевую терапию перед лечением.

[0648] Ключевыми критериями исключения будут представлять собой: (1) беременных или кормящих грудью женщин; (2) участников с мутациями EGFR, ALK или ROS-1, являющимися чувствительными к доступной терапии направленным ингибитором (всех участников с гистологией NSQ необходимо тестировать на мутационный статус EGFR, ALK или ROS-1; участников с гистологией NSQ и неизвестным статусом EGFR, ALK или ROS-1 исключают); (3) участники с известными мутациями BRAF V600E, чувствительными к доступной терапии направленным ингибитором (участники с неизвестным или промежуточным мутационным статусом BRAF пригодны для включения); (4) участники с нелеченными метастазами в центральной нервной системе; (5) участники с лептоменингеальными метастазами (карциноматозным менингитом); (6) сопутствующее злокачественное новообразование, требующее лечение, или предшествующее злокачественное новообразование, являвшееся активным в пределах 2 лет перед включением, в анамнезе (т.е. участники с предшествующим злокачественным новообразованием в анамнезе пригодны для включения, если лечение завершено по меньшей мере за 2 года перед регистрацией, и у участника нет признаков заболевания); (7) участники с активным, известным или предполагаемым аутоиммунным заболеванием; (8) предшествующее лечение антителом против PD-1, против PD-L1, против PD-L2, против LAG-3 или против CTLA-4 или любым другим антителом или лекарственным средством, специфически нацеленным на стимуляцию Т-клеток или пути контрольных точек; и (9) участники с миокардитом в анамнезе.

Дизайн исследования А

Часть 1 - Подтверждение безопасности дозы

[0649] До приблизительно 120 пригодных участников будут рандомизировать в соотношении 1:1 в экспериментальные группы А или В. рандомизацию будут

стратифицировать по гистологии (NSCLC SQ против NSCLC NSQ).

[0650] **Группа А:** 360 мг ниволумаба, вводимые каждые три недели (Q3W) + 720 мг релатлимаба Q3W+4 цикла PDCT с учетом гистологии.

[0651] **Группа В:** 360 мг ниволумаба Q3W+360 мг релатлимаба Q3W+4 цикла PDCT с учетом гистологии.

[0652] PDCT с учетом гистологии будет следующей:

[0653] **NSQ:** Площадь под кривой концентрация-время (AUC) карбоплатина 5 или 6 или 75 мг/м² цисплатина+500 мг/м² пеметрекседа (поддерживающая терапия пеметрекседом, допустимая после завершения циклов PDCT).

[0654] **SQ:** AUC карбоплатина 6+200 мг/м² паклитаксела или 100 мг/м² наб-паклитаксела (т.е. альбумин-связанного паклитаксела).

[0655] Ниволумаб и релатлимаб будут вводить с маскированием по исследовательскому центру и индивидуумам, в то время как PDCT будут проводить открыто.

[0656] Будут оценивать безопасность и переносимость комбинации ниволумаба и релатлимаба 720 мг и PDCT и подтверждать профиль безопасности. Дозу релатлимаба 360 мг Q3W в группе В будут оценивать для получения дополнительных данных о безопасности при этом уровне доз.

[0657] После отслеживания всех подвергнутых лечению участников в течение по меньшей мере 12 недель будут оценивать данные о безопасности в части 1. Кроме того, долю связанных с лечением нежелательных явлений (TRAE), приводящих к прекращению участия в пределах 12 недель после введения первой дозы, будут подвергать мониторингу в каждой группе отдельно с использованием байесовского длительного мониторинга.

Часть 2 - Эффективность и безопасность

[0658] Часть 2 будет двойным слепым, рандомизированным, контролируемым исследованием, в котором будут дополнительно оценивать эффективность и безопасность комбинации ниволумаба и релатлимаба с химиотерапией против ниволумаба с химиотерапией. Только после подтверждения безопасности ниволумаба с релатлимабом и PDCT в части 1 исследования можно начинать включение в часть 2 исследования. К этому времени участников, находящихся на стадии скрининга и найденных пригодными, будут рандомизировать в соотношении 1:1 в экспериментальную группу С или контрольную группу D. Включение будут заканчивать, когда рандомизировано приблизительно 400 участников. Факторами стратификации для рандомизации в части 2 являются уровень PD-L1 ($\geq 1\%$ против $< 1\%$ [включая неподдающиеся количественному измерению (NQ)]), уровень экспрессии LAG-3 ($\geq 1\%$ против $< 1\%$ [включая NQ]), гистология (SQ против NSQ) и пол (мужской против женского).

[0659] **Группа С:** 360 мг ниволумаба Q3W+720 мг релатлимаба или 360 мг Q3W+4 цикла PDCT с учетом гистологии.

[0660] **Группа D:** 360 мг ниволумаба Q3W+плацебо Q3W+4 цикла PDCT с учетом гистологии.

[0661] PDCT с учетом гистологии является такой, как описано для части 1 исследования.

[0662] Всех участников будут лечить до прогрессирования, наличия непереносимой токсичности, отзыва согласия или окончания исследования, в зависимости от того, что будет первым. Непрерывными оценками безопасности и оценками опухоли будут руководствоваться при принятии решения о лечении участника с использованием дополнительных циклов исследуемой терапии, если у участника подтверждена клиническая польза.

[0663] Участникам будут позволять продолжать исследуемое лечение до первого возникновения любой из следующих ситуаций: (1) прогрессирующее заболевание, определенное в соответствии с RECIST v1.1, если участники не соответствуют критериям лечения после прогрессирования; (2) клиническое ухудшение, позволяющее предполагать, что маловероятна дальнейшая польза от лечения; (3) непереносимость терапии; или (4) участник удовлетворяет критериям для прекращения исследуемого лечения.

Доза иммунотерапии

[0664] Участников будут подвергать маскированному введению ниволумаба и релатлимаба с последующей химиотерапией в день 1 каждого 3-недельного цикла. В группах А, В и С ниволумаб будут вводить совместно с релатлимабом в одном мешке для IV инфузии за 30 минут. Для поддержания маскирования участникам в группе D будут вводить ниволумаб+плацебо (декстроза 5% или нормальный физиологический раствор 0,9) IV также за 30 минут. Ко времени завершения 4 циклов химиотерапии участников, не испытывающих прогрессирования заболевания, будут продолжать подвергать иммунотерапии Q3W, начиная в день 1 следующего цикла. Не будет допустимых повышений или снижений дозы иммунотерапии.

Доза химиотерапии

[0665] Во всех 4 исследуемых группах будут проводить 4 цикла режима PDCT с учетом гистологии, выбранного исследователем, со дня 1 Q3W. Участников с гистологией NSQ также могут подвергать необязательной поддерживающей терапии с использованием 500 мг/м² пеметрекседа в отдельности в день 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

[0666] В случае PDCT с использованием паклитаксела и карбоплатина участникам будут вводить паклитаксел 200 мг/м² в виде 180-минутной IV инфузии, а затем карбоплатин в дозе AUC 6 в виде 30-минутной IV инфузии в день 1 3-недельного цикла или в дозах по локальной инструкции по использованию. В отношении времени инфузии можно следовать локальным стандартам учреждения.

[0667] В случае PDCT с использованием наб-паклитаксела и карбоплатина участникам будут вводить наб-паклитаксел 100 мг/м² в виде 30-минутной IV инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин в дозе AUC 6 в виде 30-минутной IV инфузии будут вводить непосредственно после наб-паклитаксела в день 1 каждого 3-недельного цикла или в дозах по локальной инструкции по использованию. В отношении

времени инфузии можно следовать локальным стандартам учреждения.

[0668] В случае PDCT с использованием пеметрекседа и цисплатина участникам будут вводить пеметрексед в дозе 500 мг/м² в виде 10-минутной IV инфузии в день 1 с инфузией цисплатина в дозе 75 мг/м² по стандартной локальной практике в день 1 3-недельного цикла лечения в течение до 4 циклов. Цисплатин будут вводить участникам через по меньшей мере 30 минут после окончания инфузии пеметрекседа.

[0669] В случае PDCT с использованием пеметрекседа и карбоплатина участникам будут вводить пеметрексед в дозе 500 мг/м² в виде 10-минутной IV инфузии в день 1, затем карбоплатин в дозе AUC 5 или 6 в виде 30-минутной IV инфузии в день 1 3-недельного цикла лечения в течение до 4 циклов.

[0670] После цикла 4 химиотерапии участникам с гистологией NSQ, имеющим стабильное заболевание или ответ, допустимо вводить пеметрексед 500 мг/м² в отдельности в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Дизайн исследования В

[0671] Исследование В будет двойным слепым, рандомизированным, контролируемым исследованием, в котором будут дополнительно оценивать безопасность и эффективность комбинации ниволумаба и релатлимаба с химиотерапией против пембролизумаба с химиотерапией. До приблизительно 670 пригодных участников будут рандомизировать в соотношении 1:1 в экспериментальную группу А или контрольную группу В. Рандомизацию будут стратифицировать по гистологии (NSCLC SQ против NSQ), уровню PD-L1 ($\geq 1\%$ против $< 1\%$ [включая неподдающиеся количественному измерению (NQ)]), уровню экспрессии LAG-3 ($\geq 1\%$ против $< 1\%$ [включая NQ]) и полу (мужской против женского).

[0672] **Группа А:** 360 мг ниволумаба Q3W+720 мг релатлимаба+4 цикла PDCT с учетом гистологии.

[0673] **Группа В:** 200 мг пембролизумаба Q3W+4 цикла PDCT с учетом гистологии.

[0674] PDCT с учетом гистологии является такой, как описано для части 1 исследования А.

[0675] Всех участников будут лечить до прогрессирования, наличия непереносимой токсичности, отзыва согласия или в течение 2 лет, в зависимости от того, что будет первым. Сканирования будут осуществлять Q6W в течение 1 года, затем Q12W до прогрессирования или прекращения исследования.

[0676] Введение иммунотерапии и химиотерапии будут осуществлять аналогично исследованию А.

ПРИМЕР 2

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

[0677] Антитело против LAG-3 (релатлимаб) в комбинации с антителом против PD-

1 (ниволумаб) оценивали в качестве лечения первой линии NSCLC.

[0678] Образец опухолевой ткани получали от каждого пациента для определения экспрессии LAG-3. Пациентов стратифицировали как экспрессирующих или неэкспрессирующих LAG-3 с учетом экспрессии LAG-3 в образцах ткани $\geq 1\%$ или менее 1% , соответственно.

[0679] Пациентов лечили с помощью 80 мг релатлимаба раз в 2 недели в комбинации с 240 мг ниволумаба раз в 2 недели.

[0680] Обобщение наилучшего общего ответа (BOR) для всех индивидуумов, оцениваемых по ответу, приведено в таблице 1. Долю объективных ответов (ORR) определяли как долю подвергнутых лечению индивидуумов, BOR которых представлял собой полный ответ (CR) или частичный ответ (PR) с учетом независимого слепого клинического обзора (BICR) по критериям RECIST 1.1. 2-сторонние 95% доверительные интервалы определяли способом Клоппера-Пирсона.

Таблица 1: Обобщение наилучшего общего ответа

	Экспрессирующие LAG-3 N=10	Неэкспрессирующие LAG-3 N=5	Оцениваемый LAG-3 N=15	Все индивидуумы N=23
Наилучший общий ответ (BOR) (%)				
Полный ответ (CR)	1 (10,0)	0	1 (6,7)	1 (4,3)
Частичный ответ (PR)	5 (50,0)	1 (20,0)	6 (40,0)	6 (26,1)
Стабильное заболевание (SD)	3 (30,0)	1 (20,0)	4 (26,7)	6 (26,1)
Стабильное заболевание (≥ 12 недель)	3 (30,0)	1 (20,0)	4 (26,7)	5 (21,7)
Прогрессирующее заболевание (PD)	1 (10,0)	1 (20,0)	2 (13,3)	7 (30,4)
Не-CR/не-PD	0	0	0	0
Непригодные для определения	0	2 (40,0)	2 (13,3)	3 (13,0)
Подтвержденная ORR (A) (%)	6 (60,0)	1 (20,0)	7 (46,7)	7 (30,4)
95% доверительный интервал	(26,2, 87,8)	(0,5, 71,6)	(21,3, 73,4)	(13,2, 52,9)
Подтвержденный CR+PR+SD (A) (%)	9 (90,0)	2 (40,0)	11 (73,3)	13 (56,5)
95% доверительный интервал	(55,5, 99,7)	(5,3, 85,3)	(44,9, 92,2)	(34,5, 76,8)

Подтвержденный DCR (12W) (A) (%)	9 (90,0)	2 (40,0)	11 (73,3)	12 (52,2)
95% доверительный интервал	(55,5, 99,7)	(5,3, 85,3)	(44,9, 92,2)	(30,6, 73,2)

(A)=только подтвержденный ответ

DCR(12W)=частота контроля заболевания=CR+PR+SD через ≥ 12 недель

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

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

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINH
RGSTNSNPSLKS RVTLSDLT SKNQFSLKLR SVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFD PWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCA
PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQR SNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS
TLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 3 Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH); mAb против LAG-3 (BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINH
RGSTNSNPSLKS RVTLSDLT SKNQFSLKLR SVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFD PWG
QGTLVTVSS

SEQ ID NO: 4 Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL); mAb против LAG-3 (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQR SNWPLTFGQGTNLEIK

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

DYYWN

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

EINHRGSTNSNPSLKS

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

GYSDYEYNWFDP

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

RASQSISSYLA

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

DASNRAT

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

QQRSNWPLT

SEQ ID NO: 11 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLV
TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO: 12 Аминокислотная последовательность легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISILEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
SSTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 13 Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи (VH); mAb против PD-1 (BMS-936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLV
TVSS

SEQ ID NO: 14 Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи (VL); mAb против PD-1 (BMS-936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISILEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 15 Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

NSGMH

SEQ ID NO: 16 Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

VIWYDGSKRYYADSVKG

SEQ ID NO: 17 Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

NDDY

SEQ ID NO: 18 Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 19 Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

DASNRAT

SEQ ID NO: 20 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS-936558)

QQSSNWPRT

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

QVQLQQWAGLLKPSETLSLTCAVYGGFSFDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINH
 RGSTNSNPSLKSRLVTLSDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWG
 QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCA
 PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPPEPQVY
 TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR
 LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 22 Аминокислотная последовательность белка гена активации лимфоцитов 3 (Homo Sapiens, NP_002277)

MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAIEVPPVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLS
 LLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGHPAAPSWSGPRPRRYTVLSVGPGLRSG
 RLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQAS
 MTASPPGSLRASDWVILNCSFSRDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPIHHHLAESFLFP
 QVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGV
 GTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSAQAQAGTYTCHIHLQEQLNATV
 TLAITVTPKSFSGPSGLKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRFSFGPWLEAQEAQLLS
 QPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSPPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLLLLVT
 GAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

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

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWY
 DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTQYLMNSLRAEDTAVYYCASVATSGDFDYYGM

DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
 TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPP
 CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
 EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
 FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERTTLSCRASQRISTYLAWEYQKPKGQAPRLLIYDASKRAT
 GIPARFSGSGGTGFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFI
 FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYQDQVQWYKDNLQSGNSQESVTEQDSKSTYSL
 STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 25 Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи (VH); mAb против LAG-3 (REGN3767)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWY
 DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTQYQLQMNSLRAEDTAVYYCASVATSGDFDYYGM
 DVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 26 Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи (VL); mAb против LAG-3 (REGN3767)

EIVLTQSPATLSLSPGERTTLSCRASQRISTYLAWEYQKPKGQAPRLLIYDASKRAT
 GIPARFSGSGGTGFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKTKVEIK

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

GFTFSSYG

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

IWYDGSNK

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

ASVATSGDFDYYGMDV

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

QRISTY

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

DAS

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

QQRSNWPLT

SEQ ID NO: 33 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; mAb против

PD-1 (REGN2810)

EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGG
GRDTYFADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKTYTCNV D HKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL P
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

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

DIQMTQSPSSLSASVGD SITITCRASLSINTFLN WYQQKPGKAPNLLIYAASSLHG
GVPSRFGSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPS VFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 35 Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи (VH); mAb против PD-1 (REGN2810)

EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGG
GRDTYFADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 36 Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи (VL); mAb против PD-1 (REGN2810)

DIQMTQSPSSLSASVGD SITITCRASLSINTFLN WYQQKPGKAPNLLIYAASSLHG
GVPSRFGSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQSSNTPFTFGPGTVVDFR

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

GFTFSNFG

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

ISGGGRDT

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

VKWGNIYFDY

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

LSINTF

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

AAS

SEQ ID NO: 42 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; mAb

против PD-1 (REGN2810)

QQSSNTPFT

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWIN
TDTGEPTYADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEA
MDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWI
NTDTGEPTYADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAE
AMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHL
GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDFAFYCYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHL
GIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 47 Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи (VH); mAb против LAG-3 (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWIN
TDTGEPTYADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEA
MDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 48 Аминокислотная последовательность переменной области

тяжелой цепи (VH); mAb против LAG-3 (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWI
 NTDTGEPYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAE
 AMDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 49 Аминокислотная последовательность вариабельной область легкой цепи (VL); mAb против LAG-3 (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHL
 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 50 Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL); mAb против LAG-3 (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHL
 GIPPRFSGSGYGTDFLTINNIASEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK

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

NYGMN

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

WINTDTGEPYADDFKG

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

NPPYYYYGTNNAEAMDY

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

SSSQDISNYLN

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

YTSTLHL

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

QQYYNLPWT

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

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYP
 GTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGT
 TVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
 EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLP
 PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
 VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLLDSEGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIY
WASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 59 Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи (VH); mAb против PD-1 (PDR001)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYP
GTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGT
TVTVSS

SEQ ID NO: 60 Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи (VL); mAb против PD-1 (PDR001)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLLDSEGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIY
WASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

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

TYWMH

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

NIYPGTGGSNFDEKFKN

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

WTTGTGAY

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

KSSQSLLDSEGNQKNFLT

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

WASTRES

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

QNDYSYPYT

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

QMQLVQSGPEVKKPGTSSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINP
NDGGTIYAQKFQERVITVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNYRWFAMGMDHWG
QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK

PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSR
 LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

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

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSMDNWLQKPGQPPQLLIYGA
 SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
 STYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 69 Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи (VH); mAb против LAG-3 (MK4280)

QMQLVQSGPEVKKPGTSSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINP
 NDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNYRWFGAMDHWG
 QGTTVTVSS

SEQ ID NO: 70 Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи (VL); mAb против LAG-3 против LAG-3 (MK4280)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSMDNWLQKPGQPPQLLIYGA
 SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

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

DYNVD

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

DINPNDGGTIYAQKFQE

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

NYRWFGAMDH

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

KASQSLDYEGDSMDN

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

GASNLES

SEQ ID NO: 76 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; mAb против LAG-3 (MK4280)

QQSTEDPRT

SEQ ID NO: 77 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; mAb против PD-1 (MK3475)

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGGLEWMGGI
 NPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY

WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP
 CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
 LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA
 YLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIKRTVAAP
 SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDT
 YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 79 Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи (VH); mAb против PD-1 (МК3475)

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGI
 NPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY
 WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 80 Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи (VL); mAb против PD-1 (МК3475)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA
 YLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIK

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

NYYMY

SEQ ID NO: 82 Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (МК3475)

GINPSNGGTNFNEKFKN

SEQ ID NO: 83 Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (МК3475)

RDYRFDMGFDY

SEQ ID NO: 84 Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; mAb против PD-1 (МК3475)

RASKGVSTSGYSYLH

SEQ ID NO: 85 Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи; mAb против PD-1 (МК3475)

LASYLES

SEQ ID NO: 86 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; mAb против PD-1 (МК3475)

QHSRDLPLT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения человека, страдающего раком легких, включающий введение индивидууму антагониста белка гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3) и двухкомпонентной химиотерапии препаратами платины (PDCT).
2. Способ по п.1, где способ представляет собой терапию первой линии.
3. Способ по п.1, где способ представляет собой терапию второй линии.
4. Способ по п.1, где способ представляет собой терапию третьей линии.
5. Способ по п.3 или 4, где индивидуум прогрессирует при предшествующей терапии.
6. Способ по любому из пп.1-5, где рак легких рецидивирует после мультимодальной терапии местнораспространенного рака легких.
7. Способ по любому из пп.1-6, где индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии злокачественного новообразования, индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких или индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких на поздней стадии или метастатического рака легких.
8. Способ по любому из пп.1-7, где индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии, индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии рака легких, или рак легких является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии.
9. Способ по любому из пп.1-8, где рак легких является нерезектабельным раком, раком на поздней стадии, рецидивирующим и/или метастатическим раком.
10. Способ по любому из пп.1-9, где индивидуум страдает раком легких IV стадии.
11. Способ по любому из пп.1-10, где рак легких является мелкоклеточным раком легких.
12. Способ по любому из пп.1-10, где рак легких является немелкоклеточным раком легких (NSCLC).
13. Способ по п.12, где NSCLC имеет плоскоклеточную или неплоскоклеточную гистологию.
14. Способ по любому из пп.1-13, где одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют LAG-3.
15. Способ по п.14, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

16. Способ по п.14 или 15, где по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

17. Способ по любому из пп.1-16, где одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют PD-L1.

18. Способ по п.17, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

19. Способ по п.17 или 18, где по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

20. Способ по любому из пп.14-16, где иммунные клетки являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами.

21. Способ по п.20, где инфильтрирующие опухоль лимфоциты являются CD8⁺ клетками.

22. Способ по любому из пп.1-21, где антагонист LAG-3 является антителом против LAG-3.

23. Способ по п.22, где антитело против LAG-3 является полноразмерным антителом.

24. Способ по п.22 или 23, где антитело против LAG-3 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

25. Способ по п.24, где полиспецифическое антитело является переориентирующимся антителом с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическим антителом.

26. Способ по п.22, где антитело против LAG-3 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

27. Способ по любому из пп.22-26, где антитело против LAG-3 является BMS-986016 (релатлимабом), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10, фавезелимабом), REGN3767 (фианлимабом), GSK2831781, гуманизированным BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимабом), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb841 (XmAb22841), MGD013 (теботелимабом), BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, RO7247669, INCAGN02385, IBI-110, EMB-02, IBI-323, LBL-007, ABL501 или содержит его антигенсвязывающую часть.

28. Способ по любому из пп.22-27, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность,

приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4.

29. Способ по любому из пп.22-28, где антитело против LAG-3 содержит:

(a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5;

(b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6;

(c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7;

(d) CDR1 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 8;

(e) CDR2 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9; и

(f) CDR3 варибельной области легкой цепи содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10.

30. Способ по любому из пп.22-29, где антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.

31. Способ по любому из пп.22-25 и 27-30, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

32. Способ по любому из пп.22-25 и 27-30, где антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно.

33. Способ по любому из пп.1-21, где антагонист LAG-3 является растворимым полипептидом LAG-3.

34. Способ по п.33, где растворимый полипептид LAG-3 является слитым полипептидом.

35. Способ по п.33 или 34, где растворимый полипептид LAG-3 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3.

36. Способ по п.35, где лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентичности последовательности в отношении SEQ ID NO: 22.

37. Способ по любому из пп.33-36, где растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит увеличивающий время полужизни остаток.

38. Способ по п.37, где увеличивающий время полужизни остаток содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP),

пасилирующий остаток, гэкилирующий остаток, ХТЕН, пэгилирующий остаток, Fc-область или любую их комбинацию.

39. Способ по любому из пп.33-38, где растворимый полипептид LAG-3 является IMP321 (эфтилагимодом альфа).

40. Способ по любому из пп.1-39, где антагонист LAG-3 составляют для внутривенного введения.

41. Способ по любому из пп.1-40, где антагонист LAG-3 вводят в фиксированной дозе.

42. Способ по любому из пп.1-41, где антагонист LAG-3 вводят в дозе по меньшей мере от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1200 мг или от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг.

43. Способ по любому из пп.1-42, где антагонист LAG-3 вводят в дозе приблизительно 0,25 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,25 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,75 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 2,25 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,75 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,25 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 3,75 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,25 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 4,75 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 5,25 мг, приблизительно 5,5 мг, приблизительно 5,75 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 6,25 мг, приблизительно 6,5 мг, приблизительно 6,75 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 7,25 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 7,75 мг, приблизительно

приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 9,0 мг/кг, приблизительно 10,0 мг/кг, приблизительно 11,0 мг/кг, приблизительно 12,0 мг/кг, приблизительно 13,0 мг/кг, приблизительно 14,0 мг/кг, приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно 16,0 мг/кг, приблизительно 17,0 мг/кг, приблизительно 18,0 мг/кг, приблизительно 19,0 мг/кг, приблизительно 20,0 мг/кг, приблизительно 21,0 мг/кг, приблизительно 22,0 мг/кг, приблизительно 23,0 мг/кг, приблизительно 24,0 мг/кг или приблизительно 25,0 мг/кг.

47. Способ по любому из пп.41-46, где дозу вводят приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в три недели, приблизительно один раз в четыре недели, приблизительно один раз в пять недель, приблизительно один раз в шесть недель, приблизительно один раз в семь недель, приблизительно один раз в восемь недель, приблизительно один раз в девять недель, приблизительно один раз в десять недель, приблизительно один раз в одиннадцать недель или приблизительно один раз в двенадцать недель.

48. Способ по любому из пп.1-47, где PDCT включает соединение платины в комбинации с аналогом нуклеозида, антиметаболитом, таксаном, алкалоидом барвинка или ингибитором топоизомеразы.

49. Способ по п.48, где соединение платины является цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином, сатраплатином, пикоплатином, недаплатином, триплатином, липоплатином или фенантриплатином.

50. Способ по п.48 или 49, где соединение платины является цисплатином.

51. Способ по п.48 или 49, где соединение платины является карбоплатином.

52. Способ по любому из пп.48-51, где аналог нуклеозида является цитарабином, гемцитабином, ламивудином, энтекавиром или телбивудином.

53. Способ по п.52, где аналог нуклеозида является гемцитабином.

54. Способ по любому из пп.48-51, где антиметаболит является капецитабином, кладрибином, клофарабином, цитарабином, флоксуридином, флударабином, фторурацилом, меркаптопурином, метотрексатом, пеметрекседом, пентостатином, пралатрексатом или тиогуанином.

55. Способ по п.54, где антиметаболит является пеметрекседом.

56. Способ по любому из пп.48-51, где таксан является паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом или кабазитакселом.

57. Способ по любому из пп.48-51, где алкалоид барвинка является винбластином, винкристином, винорелбином, виндезином, винкаминолом, винеридином или винбурнином.

58. Способ по п.57, где алкалоид барвинка является винорелбином или винбластином.

59. Способ по любому из пп.48-51, ингибитор топоизомеразы является этопозидом, митоксантроном, доксорубицином, иринотеканом, топотеканом или камптотецином.

60. Способ по п.59, где ингибитор топоизомеразы является этопозидом.

61. Способ по п.59, где ингибитор топоизомеразы является иринотеканом.
62. Способ по любому из пп.1-49, где PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином, пеметрекседом, паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом, винорелбином, винбластином, этопозидом или иринотеканом.
63. Способ по любому из пп.1-49, где PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с паклитакселом или альбумин-связанным паклитакселом.
64. Способ по любому из пп.1-49, где PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с пеметрекседом.
65. Способ по любому из пп.1-64, дополнительно включающий введение индивидууму дополнительного терапевтического средства.
66. Способ по п.65, где дополнительное терапевтическое средство включает противоопухолевое средство.
67. Способ по п.66, где противоопухолевое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, соединение платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антимерит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.
68. Способ по п.67, где ингибитор тирозинкиназы включает афатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, гефитиниб, осимертиниб, алектиниб, бригаиниб, церитиниб, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб, ларотректиниб или любую их комбинацию.
69. Способ по п.67, где антиангиогенное средство включает ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецептора тирозинкиназного рецептора с Ig-подобными и EGF-подобными доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.
70. Способ по п.67 или 69, где антиангиогенное средство включает бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.
71. Способ по п.67, где ингибитор контрольных точек включает ингибитор пути программируемой гибели-1 (PD-1), ингибитор белка цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым и ITIM-доменом (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор содержащего V-домен

Ig супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулин-подобного лектина, связывающего сиаловую кислоту-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии-1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор преобладающих повторов гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка программируемой гибели-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

72. Способ по любому из пп.67 или 71, где ингибитор контрольных точек включает ингибитор пути PD-1.

73. Способ по п.71 или 72, где ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-1 и/или антителом против PD-L1.

74. Способ по любому из пп.71-73, где ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-1.

75. Способ по п.73 или 74, где антитело против PD-1 является полноразмерным антителом.

76. Способ по любому из пп.73-75, где антитело против PD-1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

77. Способ по п.76, где полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

78. Способ по п.73 или 74, где антитело против PD-1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

79. Способ по любому из пп.73-78, где антитело против PD-1 является ниволумабом, пембролизумабом, PDR001 (спартализумабом), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимабом, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит его антигенсвязывающую часть.

80. Способ по любому из пп.73-79, где антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

81. Способ по любому из пп.73-80, где антитело против PD-1 содержит:

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

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

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

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

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

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

82. Способ по любому из пп.73-81, где антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

83. Способ по любому из пп.73-77 или 79-82, где антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

84. Способ по п.71 или 72, где ингибитор пути PD-1 является растворимым полипептидом PD-L2.

85. Способ по п.84, где растворимый полипептид PD-L2 является слитым полипептидом.

86. Способ по п.84 или 85, где растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2.

87. Способ по любому из пп.84-86, где растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит увеличивающий время полужизни остаток.

88. Способ по п.87, где увеличивающий время полужизни остаток содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующий остаток, гэкилирующий остаток, XTEN, пэгилирующий остаток, Fc-область или любую их комбинацию.

89. Способ по любому из пп.84-88, где растворимый полипептид PD-L2 является AMP-224.

90. Способ по любому из пп.71-73, где ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-L1.

91. Способ по п.73 или 90, где антитело против PD-L1 является полноразмерным антителом.

92. Способ по любому из пп.73 или 90-91, где антитело против PD-L1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

93. Способ по п.92, где полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

94. Способ по п.73 или 90, где антитело против PD-L1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

95. Способ по любому из пп.73 или 91-94, где антитело против PD-L1 является BMS-936559, атезолизумабом, дурвалумабом, авелумабом, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, СК-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

96. Способ по п.71 или 72, где ингибитор пути PD-1 является BMS-986189.

97. Способ по любому из пп.67 или 71-96, где ингибитор контрольных точек включает ингибитор CTLA-4.

98. Способ по п.97, где ингибитор CTLA-4 является антителом против CTLA-4.

99. Способ по п.98, где антитело против CTLA-4 является полноразмерным антителом.

100. Способ по любому из пп.97-99, где антитело против CTLA-4 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

101. Способ по п.100, где полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

102. Способ по п.98, где антитело против CTLA-4 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

103. Способ по любому из пп.98-102, где антитело против CTLA-4 является ипилимумабом, тремелиумабом, МК-1308, AGEN-1884 или содержит его антигенсвязывающую часть.

104. Способ по любому из пп.67 или 71-103, где ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

105. Способ по любому из пп.67 или 71-104, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют отдельно.

106. Способ по п.105, где каждый ингибитор контрольных точек составляют отдельно, если ингибитор контрольных точек включает более одного ингибитора контрольных точек.

107. Способ по любому из пп.67 или 71-104, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют совместно.

108. Способ по п.107, где два или более ингибитора контрольных точек составляют совместно, если ингибитор контрольных точек включает более одного ингибитора контрольных точек.

109. Способ по п.105 или 106, где ингибитор контрольных точек вводят перед антагонистом LAG-3.

110. Способ по п.105 или 106, где антагонист LAG-3 вводят перед ингибитором контрольных точек.

111. Способ по любому из пп.105-108, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек вводят одновременно.

112. Способ по любому из пп.67 или 71-111, где ингибитор контрольных точек вводят в фиксированной дозе.

113. Способ по любому из пп.67 или 71-112, где ингибитор контрольных точек вводят в дозе по меньшей мере от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1200 мг или от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг.

114. Способ по любому из пп.67 или 71-113, где ингибитор контрольных точек вводят в дозе приблизительно 0,25 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,25 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,75 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 2,25 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,75 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,25 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 3,75 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,25 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 4,75 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 5,25 мг, приблизительно 5,5 мг, приблизительно 5,75 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 6,25 мг, приблизительно 6,5 мг, приблизительно 6,75 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 7,25 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 7,75 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 8,25 мг, приблизительно 8,5 мг, приблизительно 8,75 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 9,25 мг, приблизительно 9,5 мг,

приблизительно 11,0 мг/кг, приблизительно 12,0 мг/кг, приблизительно 13,0 мг/кг, приблизительно 14,0 мг/кг, приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно 16,0 мг/кг, приблизительно 17,0 мг/кг, приблизительно 18,0 мг/кг, приблизительно 19,0 мг/кг, приблизительно 20,0 мг/кг, приблизительно 21,0 мг/кг, приблизительно 22,0 мг/кг, приблизительно 23,0 мг/кг, приблизительно 24,0 мг/кг или приблизительно 25,0 мг/кг.

118. Способ по любому из пп.112-117, где дозу вводят приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в три недели, приблизительно один раз в четыре недели, приблизительно один раз в пять недель, приблизительно один раз в шесть недель, приблизительно один раз в семь недель, приблизительно один раз в восемь недель, приблизительно один раз в девять недель, приблизительно один раз в десять недель, приблизительно один раз в одиннадцать недель, или приблизительно один раз в двенадцать недель.

119. Способ лечения человека, страдающего раком легких, включающий введение индивидууму:

(а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, и

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

120. Способ лечения человека, страдающего раком легких, включающий введение индивидууму:

(а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

121. Способ по п.119 или 120, где способ представляет собой терапию первой линии.

122. Способ по п.119 или 120, где способ представляет собой терапию второй линии.

123. Способ по п.119 или 120, где способ представляет собой терапию третьей линии.

124. Способ по п.122 или 123, где индивидуум прогрессирует при предшествующей терапии.

125. Способ по любому из пп.119-124, где рак легких является нерезектабельным раком, раком на поздней стадии, рецидивирующим и/или метастатическим раком.

126. Способ по любому из пп.119-125, где индивидуум страдает раком легких IV стадии.

127. Способ по любому из пп.119-126, где рак легких является мелкоклеточным раком легких.

128. Способ по любому из пп.119-126, где рак легких является немелкоклеточным раком легких (NSCLC).

129. Способ по п.128, где NSCLC имеет плоскоклеточную или неплоскоклеточную гистологию.

130. Способ по любому из пп.119-129, дополнительно включающий введение PDCT.

131. Способ по п.130, где PDCT включает соединение платины в комбинации с аналогом нуклеозида, антиметаболитом, таксаном, алкалоидом барвинка или ингибитором топоизомеразы.

132. Способ по п.131, где соединение платины является цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином, сатраплатином, пикоплатинм, недаплатином, триплатином, липоплатином или фенантриплатином.

133. Способ по п.131 или 132, где соединение платины является цисплатином.

134. Способ по п.131 или 132, где соединение платины является карбоплатином.

135. Способ по любому из пп.131-134, где аналог нуклеозида является цитарабином, гемцитабином, ламивудином, энтекавиром или телбивудином.

136. Способ по п.135, где аналог нуклеозида является гемцитабином.

137. Способ по любому из пп.131-134, где антиметаболит является капецитабином, кладрибином, клофарабином, цитарабином, флоксуридином, флударабином, фторурацилом, меркаптопурином, метотрексатом, пеметрекседом, пентостатином, пралатрексатом или тиогуанином.

138. Способ по п.137, где антиметаболит является пеметрекседом.

139. Способ по любому из пп.131-134, где таксан является паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом или кабазитакселом.

140. Способ по любому из пп.131-134, где алкалоид барвинка является винбластином, винкристином, винорелбином, виндезином, винкаминолом, винеридином или винбурнином.

141. Способ по п.140, где алкалоид барвинка является винорелбином или винбластином.

142. Способ по любому из пп.131-134, ингибитор топоизомеразы является этопозидом, митоксантроном, доксорубицином, иринотеканом, топотеканом или камптотецином.

143. Способ по п.142, где ингибитор топоизомеразы является этопозидом.

144. Способ по п.142, где ингибитор топоизомеразы является иринотеканом.

145. Способ по любому из пп.130-132, где PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с гемцитабином, пеметрекседом, паклитакселом, альбумин-связанным паклитакселом, доцетакселом, винорелбином, винбластином, этопозидом или иринотеканом.

146. Способ по любому из пп.130-132, где PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с паклитакселом или альбумин-связанным паклитакселом.

147. Способ по любому из пп.130-132, где PDCT включает цисплатин или карбоплатин в комбинации с пеметрекседом.

148. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающий введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и

(ii) дозу приблизительно 200 мг/м² паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

149. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающий введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и

(ii) дозу приблизительно 200 мг/м² паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

150. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающему введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и

(ii) дозу приблизительно 100 мг/м² альбумин-связанного паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

151. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим плоскоклеточную гистологию, включающий введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 6 мг/мл·мин, и

(ii) дозу приблизительно 100 мг/м² альбумин-связанного паклитаксела, где способ представляет собой терапию первой линии.

152. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающий введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены

CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 5 мг/мл·мин или приблизительно 6 мг/мл·мин, и

(ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

153. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающий введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу карбоплатина для целевой площади под кривой концентрация-время приблизительно 5 мг/мл·мин или приблизительно 6 мг/мл·мин, и

(ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

154. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающий введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу приблизительно 75 мг/м² цисплатина, и

(ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа, где способ представляет собой терапию первой линии.

155. Способ лечения человека, страдающего NSCLC IV стадии или

рецидивирующим NSCLC, имеющим неплоскоклеточную гистологию, включающий введение индивидууму:

(a) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4,

(b) дозы приблизительно 360 мг антитела против PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14,

(c) PDCT, включающей:

(i) дозу приблизительно 75 мг/м² цисплатина, и

(ii) дозу приблизительно 500 мг/м² пеметрекседа,

где способ представляет собой терапию первой линии.

156. Способ по любому из пп.119-155, где рак легких рецидивирует после мультимодальной терапии местнораспространенного рака легких.

157. Способ по любому из пп.119-156, где индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии злокачественного новообразования, индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких или индивидуума не подвергали предшествующей системной терапии рака легких на поздней стадии или метастатического рака легких.

158. Способ по любому из пп.119-157, где индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии, индивидуум является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии рака легких, или рак легких является наивным в отношении предшествующей иммуноонкологической терапии.

159. Способ по любому из пп.119-158, где одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани индивидуума экспрессируют LAG-3.

160. Способ по п.159, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

161. Способ по п.159 или 160, где по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

162. Способ по любому из пп.119-161, где одна или более опухолевых клеток в

опухолевой ткани индивидуума экспрессируют PD-L1.

163. Способ по п.162, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

164. Способ по п.162 или 163, где по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

165. Способ по любому из пп.159-161, где иммунные клетки являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами.

166. Способ по п.165, где инфильтрирующие опухоль лимфоциты являются CD8⁺ клетками.

167. Способ по любому из пп.119-166, где:

(а) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10, соответственно, и

(б) антитело против PD-1 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно.

168. Способ по любому из пп.119-167, где антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

169. Способ по любому из пп.119-168, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является полноразмерным антителом.

170. Способ по любому из пп.119-169, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

171. Способ по п.170, где полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

172. Способ по п.119-168, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1

является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

173. Способ по любому из пп.119-171, где антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

174. Способ по любому из пп.119-171, где антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

175. Способ по любому из пп.119-174, дополнительно включающий введение индивидууму дополнительного терапевтического средства.

176. Способ по п.175, где дополнительное терапевтическое средство включает противоопухолевое средство.

177. Способ по п.176, где противоопухолевое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, соединение платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антимаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

178. Способ по п.177, где ингибитор тирозинкиназы является афатинибом, эрлотинибом, дакомитинибом, гефитинибом, осимертинибом, алектинибом, бригаинибом, церитинибом, кризотинибом, лорлатинибом, энтректинибом, дабрафенибом, траметинибом, вемурафенибом, ларотректинибом или любую их комбинацию.

179. Способ по п.177, где антиангиогенное средство включает ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназного рецептора с Ig-подобными и EGF-подобными доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (c-MET), члена А семейства лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.

180. Способ по п.177 или 179, где антиангиогенное средство включает бевацизумаб, рамуцизумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

181. Способ по п.177, где ингибитор контрольных точек включает ингибитор пути программируемой гибели-1 (PD-1), ингибитор белка цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым и ИТМ-доменом (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домены Т-клеточного иммуноглобулина и

муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор содержащего V-домен Ig супрессора активации Т-клеток (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулин-подобного лектина, связывающего сиаловую кислоту-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектин-1, ингибитор галектин-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии-1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор преобладающих повторов гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка программируемой гибели-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

182. Способ по п.181, где ингибитор пути PD-1 является антителом против PD-L1.

183. Способ по п.182, где антитело против PD-L1 является полноразмерным антителом.

184. Способ по п.181 или 182, где антитело против PD-L1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

185. Способ по п.184, где полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

186. Способ по п.182, где антитело против PD-L1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

187. Способ по любому из пп.182-186, где антитело против PD-L1 является BMS-936559, атезолизумабом, дурвалумабом, авелумабом, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, SK-301 или содержит его антигенсвязывающую часть.

188. Способ по п.182, где ингибитор пути PD-1 является BMS-986189.

189. Способ по любому из пп.177 или 181, где ингибитор контрольных точек включает ингибитор CTLA-4.

190. Способ по п.189, где ингибитор CTLA-4 является антителом против CTLA-4.

191. Способ по п.190, где антитело против CTLA-4 является полноразмерным антителом.

192. Способ по п.190 или 191, где антитело против CTLA-4 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

193. Способ по п.192, где полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig

или биспецифическим антителом.

194. Способ по п.190, где антитело против CTLA-4 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

195. Способ по любому из пп.190-194, где антитело против CTLA-4 является ипилимумабом, тремелимумабом, МК-1308, AGEN-1884 или содержит его антигенсвязывающую часть.

196. Способ по любому из пп.119-195, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют для внутривенного введения.

197. Способ по любому из пп.181-196, где ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

198. Способ по любому из пп.119-197, антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют отдельно.

199. Способ по любому из пп.119-197, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют совместно.

200. Способ по любому из пп.119-198, где антитело против PD-1 вводят перед антителом против LAG-3.

201. Способ по любому из пп.119-198, где антитело против LAG-3 вводят перед антителом против PD-1.

202. Способ по любому из пп.119-199, где LAG-3 антитело и антитело против PD-1 вводят одновременно.

203. Способ по любому из пп.119-202, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят приблизительно один раз в три недели.

204. Способ по п.203, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят в день 1 каждого трехнедельного цикла.

205. Способ по п.203 или 204, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят внутривенно из одного мешка для внутривенной инфузии в течение приблизительно 30 минут.

206. Способ по любому из пп.130-205, где PDCT вводят каждые три недели.

207. Способ по п.206, где PDCT вводят в течение до приблизительно 4 трехнедельных циклов.

208. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) 360 мг антитела против LAG-3 и (b) 360 мг антитела против PD-1.

209. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) 360 мг антитела против LAG-3 и (b) 720 мг антитела против PD-1

210. Фармацевтическая композиция по п.208 или 209, где:

(a) антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, и

(b) антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14.

211. Фармацевтическая композиция по любому из пп.208-210, где:

(a) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в 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 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно.

212. Фармацевтическая композиция по любому из пп.208-211, где антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

213. Фармацевтическая композиция по любому из пп.208-212, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является полноразмерным антителом.

214. Фармацевтическая композиция по любому из пп.208-213, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является моноклональным, человеческим, гуманизированным, химерным или полиспецифическим антителом.

215. Фармацевтическая композиция по п.214, где полиспецифическое антитело является DART, DVD-Ig или биспецифическим антителом.

216. Фармацевтическая композиция по п.208-212, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 является F(ab')₂-фрагментом, Fab'-фрагментом, Fab-фрагментом, Fv-фрагментом, scFv-фрагментом, dsFv-фрагментом, dAb-фрагментом или одноцепочечным связывающим полипептидом.

217. Фармацевтическая композиция по любому из пп.208-215, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

218. Фармацевтическая композиция по любому из пп.208-215, где антитело против LAG-3 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 11 и 12,

соответственно.

219. Набор для лечения человека, страдающего раком легких, содержащий:

(a) 360 мг антитела против LAG-3;

(b) 360 мг антитела против PD-1; и

(c) инструкции по использованию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1

в способе лечения человека, страдающего раком легких.

220. Набор для лечения человека, страдающего раком легких, содержащий:

(a) 720 мг антитела против LAG-3;

(b) 360 мг антитела против PD-1; и

(c) инструкции по использованию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1

в способе лечения человека, страдающего раком легких.

По доверенности