

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491112 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.05

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.28

(54) ТЕРАПИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ
АНТАГОНИСТАМИ LAG-3

(31) 63/273,492

(32) 2021.10.29

(33) US

(86) PCT/US2022/078912

(87) WO 2023/077090 2023.05.04

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

(72) Изобретатель:

Сривастава Шивани, Агравал
Шрутидеви Кундзбихарилал, Гелб
Арнолд Брюс (US), Чеонг Алисия Мун
Йен (GB)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, с помощью антагониста гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). В некоторых аспектах способ включает комбинацию антагониста LAG-3 с дополнительным терапевтическим агентом (например, ингибитором пути запрограммированной гибели клеток 1). В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более, включая субъектов в возрасте около 30 лет или менее, или менее чем около 18 лет. В некоторых аспектах субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг и/или возраст менее чем около 12 лет.

A1

202491112

202491112

A1

ТЕРАПИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ АНТАГОНИСТАМИ LAG-3

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/273492, поданной 29 октября 2021, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] В настоящем раскрытии предлагаются способы лечения субъектов-людей, страдающих гематологической злокачественной опухолью, включающие антагонист гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3).

Предпосылки создания изобретения

[0003] Лечение гематологических злокачественных опухолей улучшилось за последние десятилетия, но существуют подгруппы пациентов с плохим прогнозом, включая тех, у кого наблюдается рецидив или для которых лечение первой линии оказалось неэффективным. Например, субъекты с лимфомой Ходжкина (HL), имеющие остаточное заболевание до проведения высокодозной химиотерапии/трансплантации аутологичных стволовых клеток, имеют низкие показатели долгосрочной безрецидивной выживаемости, как и пациенты с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой (NHL).

[0004] Также, мало согласуется между собой лечение педиатрических пациентов, в том числе подростков, страдающих рецидивирующей/повторно возникающей или рефрактерной HL или NHL. И хотя они составляют значительную долю пациентов, страдающих гематологическими злокачественными опухолями, лучшего подхода к их лечению найдено не было.

[0005] Таким образом, существует потребность в улучшенных способах лечения субъектов-людей, страдающих гематологическими злокачественными опухолями.

Краткое описание изобретения

[0006] Настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способ включает

введение субъекту антагониста гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3), где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.

[0007] Настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способ включает введение субъекту антагониста LAG-3, где субъект имеет массу тела около 40 кг или менее.

[0008] В некоторых аспектах субъект имеет возраст менее чем около 30 лет.

[0009] В некоторых аспектах субъект имеет возраст менее чем около 18 лет.

[0010] В некоторых аспектах субъект имеет возраст более чем около 16 лет, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского (Karnofsky performance score), равный 60 или более.

[00011] Настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способ включает введение субъекту антагониста LAG-3, где субъект имеет возраст менее чем около 12 лет.

[0012] В некоторых аспектах субъект представляет субъекта, имеющего возраст около 16 лет или менее.

[0013] В некоторых аспектах субъект в способах имеет возраст около 16 лет или менее, имеет балл по шкале Лански (Lansky play-performance), равный 60 или более.

[0014] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии.

[0015] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию второй линии.

[0016] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию третьей линии.

[0017] В некоторых аспектах у субъекта наблюдалось прогрессирование на фоне предшествующей терапии.

[0018] В некоторых аспектах субъект не подвергался предшествующей иммуноонкологической терапии, субъект не подвергался предшествующей иммуноонкологической терапии гематологической злокачественной опухоли или гематологическая злокачественная опухоль не подвергалась предшествующей иммуноонкологической терапии.

[0019] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят перед высокодозной химиотерапией, трансплантацией аутологичных стволовых клеток или их комбинации.

[0020] В некоторых аспектах субъект не подвергался предшествующей высокодозной химиотерапии, трансплантации аутологичных стволовых клеток или их комбинации.

[0021] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль является рецидивирующей или рефрактерной.

[0022] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль является метастатической.

[0023] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому или миелому.

[0024] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Ходжкина.

[0025] В некоторых аспектах лимфома Ходжкина представляет собой лимфому Ходжкина с преобладанием узловых лимфоцитов.

[0026] В некоторых аспектах лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина. В некоторых аспектах классическая лимфома Ходжкина представляет собой рецидивирующую или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина, характеризующуюся ранним рецидивом, В-симптомами при рецидиве, распространенным патологическим процессом в противопоказанном поле лучевой терапии, рецидивом в предшествующем поле лучевой терапии или их комбинацией. В некоторых аспектах классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию IIВ с массивной лимфаденопатией, IIIА с Е-поражениями с массивной лимфаденопатией или без нее, IIIВ или IV.

[0027] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых аспектах неходжкинская лимфома включает диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, лимфобластную лимфому, мантийно-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоплазматическую лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистой оболочкой, лимфому центральной нервной системы, хронический лимфоцитарный лейкоз, малую лимфоцитарную лимфому, первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому взрослых, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, грибовидный микоз или синдром Сезари. В некоторых аспектах неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому или анапластическую крупноклеточную лимфому. В

некоторых аспектах неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому, характеризуется двумя или более из следующих показателей: снижением показателя общего состояния, повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке и стадией III или IV. В некоторых аспектах неходжкинская лимфома имеет стадию III или IV.

[0028] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелолейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, миелопролиферативные новообразования, системный мастоцитоз, пролимфоцитарный лейкоз, лейкоз из больших зернистых лимфоцитов или бластное новообразование из плазмациитоидных дендритных клеток.

[0029] В некоторых аспектах одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани, полученной от субъекта, экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой опухоль-инфильтрирующие лимфоциты. В некоторых аспектах опухоль-инфильтрирующие лимфоциты представляют собой клетки CD8⁺.

[0030] В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 25% по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% ядродержащих клеток в опухолевой ткани, полученной от субъекта, экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% ядродержащих клеток экспрессируют LAG-3.

[0031] В некоторых аспектах одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани, полученной от субъекта, экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, или около 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0032] В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 25% по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% ядродержащих клеток в опухолевой ткани, полученной от субъекта, экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% ядродержащих клеток экспрессируют PD-L1.

[0033] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0034] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой антитело с двойной аффинностью повторного нацеливания (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0035] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0036] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10, фавезелимаб), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизованное BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb841

(XmAb22841), MGD013 (теботелимаб), BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, RO7247669, INCAGN02385, IBI-110, EMB-02, IBI-323, LBL-007, ABL501, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0037] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4.

[0038] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит: (a) CDR1 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:5; (b) CDR2 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:6; (c) CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:7; (d) CDR1 переменной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:8; (e) CDR2 переменной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:9; и (f) CDR3 переменной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:10.

[0039] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:3 и 4, соответственно.

[0040] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

[0041] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:21 и 2, соответственно.

[0042] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 содержит лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности SEQ ID NO:22. В

некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полувыведения. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полувыведения, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент PAsylation, фрагмент HESylation, XTEN, фрагмент PEGylation, участок Fc или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

[0043] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 составляют для внутривенного введения.

[0044] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в фиксированной дозе.

[0045] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе от по меньшей мере около 0,25 мг до около 2000 мг, от около 0,25 мг до около 1600 мг, от около 0,25 мг до около 1200 мг, от около 0,25 мг до около 800 мг, от около 0,25 мг до около 400 мг, от около 0,25 мг до около 100 мг, от около 0,25 мг до около 50 мг, от около 0,25 мг до около 40 мг, от около 0,25 мг до около 30 мг, от около 0,25 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 2000 мг, от около 20 мг до около 1600 мг, от около 20 мг до около 1200 мг, от около 20 мг до около 800 мг, от около 20 мг до около 400 мг, от около 20 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 2000 мг, от около 100 мг до около 1800 мг, от около 100 мг до около 1600 мг, от около 100 мг до около 1400 мг, от около 100 мг до около 1200 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, около 100 мг от около 800 мг, от около 100 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 400 мг до около 2000 мг, от около 400 мг до около 1800 мг, от около 400 мг до около 1600 мг, от около 400 мг до около от 1400 мг, от около 400 мг до около 1200 мг или от около 400 мг до около 1000 мг.

[0046] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг, около 5 мг, около 5,25 мг, около 5,5 мг, около 5,75 мг, около 6 мг, около 6,25 мг, около 6,5 мг, около 6,75 мг, около 7 мг, около 7,25 мг, около 7,5 мг, около 7,75 мг, около 8 мг, около 8,25 мг, около 8,5 мг, около 8,75 мг, около 9 мг, около 9,25 мг, около 9,5 мг, около 9,75 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг,

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

[0047] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе, рассчитанной на основе массы тела.

[0048] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,9 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,8 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,7 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,6 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,4 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,3 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,2 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,1 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 1 мг/кг

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

[0049] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе около 0,003 мг/кг, около 0,004 мг/кг, около 0,005 мг/кг, около 0,006 мг/кг, около 0,007 мг/кг, около 0,008 мг/кг, около 0,009 мг/кг, около 0,01 мг/кг, около 0,02 мг/кг, около 0,03 мг/кг, около 0,04 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,06 мг/кг, около 0,07 мг/ кг, около 0,08 мг/кг, около 0,09 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 3,0 мг/кг, около 4,0 мг/кг, около 5,0 мг/кг, около 6,0 мг/кг, около 7,0 мг/кг, около 8,0 мг/кг, около 9,0 мг/кг, около 10,0 мг/кг, около 11,0 мг/кг, около 12,0 мг/кг, около 13,0 мг/кг, около 14,0 мг/кг, около 15,0 мг/кг, около 16,0 мг/кг, около 17,0 мг/кг, около 18,0 мг/кг, около 19,0 мг/кг, около 20,0 мг/кг, около 21,0 мг/кг, около 22,0 мг/кг, около 23,0 мг/кг, около 24,0 мг/кг или около 25,0 мг/кг.

[0050] В некоторых аспектах дозу вводят один раз примерно каждую неделю, один раз примерно каждые две недели, один раз примерно каждые три недели, один раз примерно каждые четыре недели, один раз примерно каждые пять недель, один раз примерно каждые шесть недель, один раз примерно каждые семь недель, один раз примерно каждые восемь недель, один раз примерно каждые девять недель, один раз примерно каждые десять недель, один раз примерно каждые одиннадцать недель или один раз примерно каждые двенадцать недель.

[0051] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного терапевтического агента. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент. В некоторых аспектах противораковый агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы, средство против ангиогенеза, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0052] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы представляет собой афатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, гефитиниб, осимертиниб, алектиниб, бригаатиниб, церитиниб,

кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб, ларотректиниб или любую их комбинацию.

[0053] В некоторых аспектах средство против ангиогенеза представляет собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназы с рецептором Ig-подобного и EGF-подобного доменов (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства 14 доменов лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1А (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.

[0054] В некоторых аспектах средство против ангиогенеза представляет собой включает бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, ТАК-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0055] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного иммуноглобулина и домена ITIM (TIGIT), ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-домен Ig-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы изоформы 2 (NOX2), ингибитор рецептора, подобного иммуноглобулину клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулиноподобного лектина-7, связывающего сиаловую кислоту (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном 1 (CEACAM-1), ингибитор G-белок-ассоциированного рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладанием повторов (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога запрограммированной смерти-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-

ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0056] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор пути PD-1.

[0057] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

[0058] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

[0059] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0060] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0061] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0062] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INC5HR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IB1308, SSI-361 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0063] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14.

[0064] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит: (a) CDR1 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:15; (b) CDR2 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:16; (c) CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:17; (d) CDR1 переменной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:18; (e) CDR2 переменной области легкой цепи, имеющий

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

[0065] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0066] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0067] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 содержит лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полувыведения. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полувыведения, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент PAsylation, фрагмент HESylation, XTEN, фрагмент PEGylation, участок Fc или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.

[0068] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

[0069] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0070] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0071] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

[0072] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0073] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

[0074] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4.

[0075] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0076] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

[0077] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0078] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

[0079] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, МК-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0080] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют по-отдельности. В некоторых аспектах каждый ингибитор контрольных точек составляют по отдельности, когда ингибитор контрольных точек содержит 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.

[0081] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют вместе. В некоторых аспектах два или более ингибитора контрольных точек составляют вместе, когда ингибитор контрольных точек содержит более одного ингибитора контрольных точек.

[0082] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек вводят одновременно.

[0083] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в фиксированной дозе.

[0084] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе от по меньшей мере около 0,25 мг до около 2000 мг, от около 0,25 мг до около 1600 мг, от около 0,25 мг до около 1200 мг, от около 0,25 мг до около 800 мг, от около 0,25 мг до около 400 мг, от около 0,25 мг до около 100 мг, от около 0,25 мг до около 50 мг, от

около 0,25 мг до около 40 мг, от около 0,25 мг до около 30 мг, от около 0,25 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 2000 мг, от около 20 мг до около 1600 мг, от около 20 мг до около 1200 мг, от около 20 мг до около 800 мг, от около 20 мг до около 400 мг, от около 20 мг до около 100 мг, около 100 мг от около 2000 мг, от около 100 мг до около 1800 мг, от около 100 мг до около 1600 мг, от около 100 мг до около 1400 мг, от около 100 мг до около 1200 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 до около 600 мг, от около 100 до около 400 мг, от около 400 до около 2000 мг, от около 400 до около 1800 мг, от около 400 до около 1600 мг, от около 400 до около 1400 мг от около 400 мг до около 1200 мг или от около 400 мг до около 1000 мг.

[0085] В некоторых аспектах ингибитор контрольной точки вводят в дозе около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг, около 5 мг, около 5,25 мг, около 5,5 мг, около 5,75 мг, около 6 мг, около 6,25 мг, около 6,5 мг, около 6,75 мг, около 7 мг, около 7,25 мг, около 7,5 мг, около 7,75 мг, около 8 мг, около 8,25 мг, около 8,5 мг, около 8,75 мг, около 9 мг, около 9,25 мг, около 9,5 мг, около 9,75 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1040 мг, около 1080 мг,

около 1100 мг, около 1140 мг, около 1180 мг, около 1200 мг, около 1240 мг, около 1280 мг, около 1300 мг, около 1340 мг, около 1380 мг, около 1400 мг, около 1440 мг, около 1480 мг, около 1500 мг, около 1540 мг, около 1580 мг, около 1600 мг, около 1640 мг, около 1680 мг, около 1700 мг, около 1740 мг, около 1780 мг, около 1800 мг, около 1840 мг, около 1880 мг, около 1900 мг, около 1940 мг, около 1980 мг или около 2000 мг.

[0086] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе, рассчитанной на основе массы тела.

[0087] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,9 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,8 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,7 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,6 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,4 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,3 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,2 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,1 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 20 мг/кг или от около 20 мг/кг до около 25 мг/кг.

[0088] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе около 0,003 мг/кг, около 0,004 мг/кг, около 0,005 мг/кг, около 0,006 мг/кг, около 0,007 мг/кг, около 0,008 мг/кг, около 0,009 мг/кг, около 0,01 мг/кг, около 0,02 мг/кг, около 0,03 мг/кг, около 0,04 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,06 мг/кг, около 0,07 мг/кг, около 0,08 мг/кг, около 0,09 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 3,0 мг/кг, около 4,0 мг/кг, около 5,0 мг/кг, около 6,0 мг/кг, около 7,0 мг/кг, около 8,0 мг/кг, около 9,0 мг/кг, около 10,0 мг/кг, около 11,0 мг/кг, около 12,0 мг/кг, около 13,0 мг/кг, около 14,0 мг/кг, около 15,0 мг/кг, около 16,0

мг/кг, около 17,0 мг/кг, около 18,0 мг/кг, около 19,0 мг/кг, около 20,0 мг/кг, около 21,0 мг/кг, около 22,0 мг/кг, около 23,0 мг/кг, около 24,0 мг/кг или около 25,0 мг/кг.

[0089] В некоторых аспектах дозу вводят примерно один раз каждую неделю, один раз примерно каждые две недели, один раз примерно каждые три недели, один раз примерно каждые четыре недели, один раз примерно каждые пять недель, один раз примерно каждые шесть недель, один раз примерно каждые семь недель, один раз примерно каждые восемь недель, один раз примерно каждые девять недель, один раз примерно каждые десять недель, один раз примерно каждые одиннадцать недель или один раз примерно каждые двенадцать недель.

[0090] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, при этом способ включает введение субъекту: (a) около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (b) около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (c) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или (d) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельную область легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.

[0091] В некоторых аспектах субъект имеет возраст менее чем около 30 лет.

[0092] В некоторых аспектах субъект имеет возраст менее чем около 18 лет.

[0093] В некоторых аспектах субъект имеет возраст более чем около 16 лет, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского, равный около 60 или более.

[0094] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, при этом способ включает введение субъекту: (a) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и 6 мг/кг антитела против PD-1, или (b) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в

SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и при этом субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг, возраст менее чем около 12 лет, или и то, и другое.

[0095] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 16 лет или менее.

[0096] В некоторых аспектах субъект имеет балл по шкале Лански, равный 60 или более.

[0097] В некоторых аспектах рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина характеризуется ранним рецидивом, В-симптомами при рецидиве, распространенным патологическим процессом в противопоказанном поле лучевой терапии, рецидивом в предшествующем поле лучевой терапии или их комбинацией.

[0098] В некоторых аспектах рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию IIB с массивной лимфаденопатией, IIIA с E-поражениями с массивной лимфаденопатией или без нее, IIIB или IV.

[0099] Настоящее изобретение относится к способу лечения человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, при этом способ включает введение субъекту: (a) около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (b) около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (c) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или (d) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3. NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.

[0100] В некоторых аспектах субъект имеет возраст менее чем около 30 лет.

[0101] В некоторых аспектах субъект имеет возраст менее чем около 18 лет.

[0102] В некоторых аспектах субъект имеет возраст более чем около 16 лет, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского, равный 60 или более.

[0103] Настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, при этом способ включает введение субъекту: (a) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или (b) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и где субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг, возраст менее чем около 12 лет, или и то, и другое.

[0104] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 16 лет или менее.

[0105] В некоторых аспектах субъект имеет балл по шкале Лански, равный 60 или более.

[0106] В некоторых аспектах рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, лимфобластную лимфому, лимфому из мантийных клеток, периферическую Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоплазмацитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, лимфому центральной нервной системы, хронический лимфоцитарный лейкоз, малую лимфоцитарную лимфому, первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому взрослых, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, грибovidный микоз или синдром Сезари.

[0107] В некоторых аспектах рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому,

диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому или анапластическую крупноклеточную лимфому.

[0108] В некоторых аспектах рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома характеризуется двумя или более из следующих показателей: снижением работоспособности, повышением уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке и стадией III или IV.

[0109] В некоторых аспектах рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома находится на стадии III или IV.

[0110] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани субъекта экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой опухоль-инфильтрирующие лимфоциты. В некоторых аспектах опухоль-инфильтрирующие лимфоциты представляют собой клетки CD8⁺.

[0111] В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 25% по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% ядродержащих клеток в опухолевой ткани субъекта экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% ядродержащих клеток экспрессируют LAG-3.

[0112] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около

40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, или около 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

[0113] В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 25% по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% ядросодержащих клеток в опухолевой ткани субъекта экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% ядросодержащих клеток экспрессируют PD-L1.

[0114] В некоторых аспектах (a) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные 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, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16 и SEQ ID NO:17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

[0115] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

[0116] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0117] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или

мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0118] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

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

[0120] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:21 и 2, соответственно, а антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0121] В некоторых аспектах способ, кроме того, включает введение субъекту дополнительного терапевтического агента. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент. В некоторых аспектах противораковый агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы, средство против ангиогенеза, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0122] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы представляет собой афатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, гефитиниб, осимертиниб, алектиниб, бригаиниб, церитиниб, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб, ларотректиниб или любую их комбинацию.

[0123] В некоторых аспектах средство против ангиогенеза представляет собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназы с рецептором Ig-подобного и EGF-подобного доменов (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (c-MET), члена A семейства 14 доменов лектинов C-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового

шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.

[0124] В некоторых аспектах средство против ангиогенеза представляет собой бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0125] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного иммуноглобулина и домена ITIM (TIGIT), ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенуатора (BTLA), ингибитор V-домен Ig-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы изоформы 2 (NOX2), ингибитор рецептора, подобного иммуноглобулину клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулиноподобного лектина-7, связывающего сиаловую кислоту (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном 1 (CEACAM-1), ингибитор G-белок-ассоциированного рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладанием повторов (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога запрограммированной смерти-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0126] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

[0127] В некоторых аспектах антителу против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0128] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или

мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0129] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

[0130] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, SK-301 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0131] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

[0132] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4.

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

[0134] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

[0135] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0136] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

[0137] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилиумаб, тремелиумаб, MK-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0138] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют для внутривенного введения.

[0139] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

[0140] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют по-отдельности. В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят перед антителом против LAG-3. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят перед антителом против PD-1.

[0141] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют вместе.

[0142] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят одновременно.

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

[0144] Способ по п. 182, в котором антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят в день 1 каждого четырехнедельного цикла.

[0145] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят внутривенно из одного пакета для внутривенного вливания в течение примерно 30 минут.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0146] В настоящем раскрытии предлагается способ лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью (*например*, неходжкинской лимфомой (NHL) или лимфомой Ходжкина (HL), такой как, но без ограничения, классическая HL (сHL)), при этом способ включает введение субъекту антагониста LAG-3 (*например*, антитела против LAG-3). В некоторых аспектах субъект имеет возраст 12 лет или более, и имеет массу тела 40 кг или более, включая субъектов, имеющих возраст 30 лет или менее, или менее 18 лет. В некоторых аспектах субъект имеет массу тела менее 40 кг и/или возраст менее 12 лет. Настоящее изобретение также относится к способам лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, включающим противораковую терапию и/или терапевтический агент в комбинации с антагонистом LAG-3, таким как ингибитор пути PD-1 (*например*, антитело против PD-1).

I. Термины

[0147] Для лучшего понимания настоящего раскрытия сначала приводится определение некоторых терминов. Как используется в данной заявке, за исключением случаев, специально оговоренных в настоящем документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения приведены по тексту подробного описания. Следует отметить, что термин «а» или «ап» относится к одному или нескольким из этих объектов; например, под «нуклеотидной последовательностью» понимают одну или несколько нуклеотидных

последовательностей. По существу, термины «а» (или «an»), «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут использоваться в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0148] Термин «и/или», используемый в настоящем документе, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов как с другим, так и без него. Таким образом, термин «и/или», используемый в настоящем документе в такой фразе, как «А и/или В», включает «А и В», «А или В», «А» (по отдельности) и «В» (по отдельности). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (по отдельности); В (по отдельности); и С (по отдельности).

[0149] Понятно, что везде, где аспекты описаны в настоящем документе с помощью термина «содержащий», возможно их альтернативное аналогичное описание с использованием терминов «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0150] Термины «около» или «состоящий по существу из» относятся к величине или композиции, которая находится в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретной величины или композиции, как определено специалистом в данной области техники, которая будет зависеть отчасти от того, как данная величина или композиция измеряется или определяется, *т.е.* от ограничений конкретной системы измерения. Например, «около» или «состоящий по существу из» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, «около» или «состоящий по существу из» может означать диапазон до 10% или 20% (т.е. $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, около 3 мг могут включать любое количество от 2,7 мг до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, данные термины могут означать вплоть до порядка величины или до 5-кратного значения величины. При указании конкретных величин в заявке и в формуле изобретения, если не указано иное, значение «около» или «состоящий по существу из», как предполагается, должно быть в пределах приемлемого диапазона ошибок для данной конкретной величины или композиции.

[0151] Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон отношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий в себя величину любого целого числа в пределах упомянутого диапазона

и, при необходимости, его частей (например, одну десятую или одну сотую целого числа), если не указано иное.

[0152] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press; и the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Press, предоставляют специалисту общий словарь многих терминов, используемых в данном описании.

[0153] Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их принятой форме *Système International de Unites (SI)*. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

[0154] Заголовки, приведенные в настоящем документе, не являются ограничениями различных аспектов изобретения, которые могут быть сделаны со ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определенные ниже, более полно определены посредством ссылки на описание в целом.

[0155] Используемый в настоящем документе термин «гематологический» может быть использован взаимозаменяемо с термином «кровообразовательный», и гематологическая злокачественная опухоль может взаимозаменяемо называться гематологическим злокачественным новообразованием.

[0156] «Антагонист» должен включать, без ограничения, любую молекулу, способную блокировать, снижать или иным образом ограничивать взаимодействие или активность молекулы-мишени (*например*, LAG-3). В некоторых аспектах антагонист представляет собой антитело. В других аспектах антагонист представляет собой небольшую молекулу. Термины «антагонист» и «ингибитор» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0157] «Антитело» (Ab) включает, без ограничения, гликопротеиновый иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно называемую в настоящем документе как V_H) и константную область тяжелой цепи (сокращенно называемую в настоящем документе как C_H). Константная область тяжелой цепи состоит из трех константных доменов: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно называемую в настоящем документе как V_L) и константную область легкой цепи (сокращенно называемую в настоящем документе как C_L). Константная область легкой цепи содержит один константный домен, C_L . Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат домен связывания, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями хозяина или факторами, включая различные клетки иммунной системы (*например*, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Тяжелая цепь может иметь C-концевой лизин или не иметь. Если здесь не указано иное, аминокислоты в переменных областях пронумерованы с использованием системы нумерации Kabat, а аминокислоты в константных областях пронумерованы с использованием системы EU.

[0158] Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, включая, но без ограничения, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области и включают, но без ограничения, человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. «Изотип» относится к классу или подклассу антитела (*например*, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи. Термин «антитело» включает, например, антитела как природного, так и не природного происхождения; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или нечеловеческие антитела; полностью синтетические антитела; одноцепочечные антитела; моноспецифические антитела; биспецифические антитела; и мультиспецифические антитела. Нечеловеческое антитело можно гуманизировать рекомбинантными способами для уменьшения его иммуногенности у человека. Если прямо не указано, и если из контекста не следует иное, термин «антитело» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов, и включает моновалентный и двухвалентный фрагмент или часть, которая сохраняет способность специфически связываться с антигеном, связываемым целым иммуноглобулином. Примеры «антигенсвязывающей части» или

«антигенсвязывающего фрагмента» включают: (1) Fab-фрагмент (фрагмент, полученный при расщеплении папаином) или аналогичный моновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , L_C и C_{H1} ; (2) фрагмент $F(ab')_2$ (фрагмент, полученный при расщеплении пепсином) или аналогичный двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (3) фрагмент Fd, состоящий из доменов V_H и C_{H1} ; (4) фрагмент Fv, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча; (5) фрагмент однодоменного антитела (dAb) (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-46), который состоит из домена V_H ; (6) би-однодоменное антитело, которое состоит из двух доменов V_H , соединенных шарниром (антитела с двойной аффинностью перенацеливания (DART)); или (7) иммуноглобулин с двойным переменным доменом. Кроме того, хотя два домена фрагмента Fv, V_L и V_H , кодируются отдельными генами, их можно соединить рекомбинантными способами с помощью синтетического линкера, который позволяет создавать из них единую белковую цепь, в которой V_L и V_H -области спариваются с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; and Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883).

[0159] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, имеющих отличающиеся антигенные специфичности (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, по существу не содержит антител, которые не связываются специфически с LAG-3). Однако, выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы LAG-3 из других видов. Более того, выделенное антитело может по существу не содержать другой клеточный материал и/или химические вещества.

[0160] Термин «моноклональное антитело» («mAb») относится к неприродному препарату молекул антител с единым молекулярным составом, т.е. молекул антител, чьи первичные последовательности являются по существу идентичными, и который проявляет единственную специфичность связывания и аффинность в отношении конкретного эпитопа. MAb является примером выделенного антитела. MAb можно получить гибридомными, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в данной области.

[0161] «Человеческое» антитело (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как каркасная область, так и CDR-области получены

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

[0162] «Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты вне CDR-доменов нечеловеческого антитела замещены соответствующими аминокислотами, происходящими из иммуноглобулинов человека. В одном аспекте гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все аминокислоты вне CDR-доменов замещены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, в то время как некоторые, большинство или все аминокислоты в одной или более областях CDR остаются неизменными. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы до тех пор, пока они не аннулируют способность антитела связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное» антитело сохраняет антигенную специфичность, аналогичную таковой исходного антитела.

[0163] «Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области получены из одного вида, и константные области получены из другого вида, например, к антителу, в котором переменные области получены из мышинового антитела, и константные области получены из человеческого антитела.

[0164] «Анти-антиген» антитело относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело против LAG-3 специфически связывается с LAG-3.

[0165] «LAG-3» относится к гену активации лимфоцитов-3. Термин «LAG-3» включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. Например, антитела, специфические к человеческому белку LAG-3, могут в некоторых случаях перекрёстно реагировать с белком LAG-3 других видов, отличных от человеческих. В других

аспектах антитела, специфические к человеческому белку LAG-3, могут быть полностью специфическими к человеческому белку LAG-3 и могут не проявлять видовую или другого типа перекрёстную реактивность, или могут перекрёстно реагировать с LAG-3 некоторых, но не всех (*например*, перекрёстно реагировать с LAG-3 обезьяны, но не с мышинным LAG-3). Термин «человеческий LAG-3» относится к человеческой последовательности LAG-3, такой как полная аминокислотная последовательность человеческого LAG-3, имеющая номер доступа в GenBank NP_002277. Термин «мышинный LAG-3» относится к мышинной последовательности LAG-3, такой как полная аминокислотная последовательность мышинового LAG-3, имеющая номер доступа в GenBank NP_032505. В уровне техники LAG-3 также известен, например, как CD223. Последовательность человеческого LAG-3 может отличаться от человеческой последовательности LAG-3, имеющей номер доступа в GenBank NP_002277, тем, что она может иметь, *например*, консервативные мутации или мутации в неконсервативных областях, и LAG-3 имеет практически такую же биологическую функцию, что и человеческий LAG-3 из GenBank, номер доступа NP_002277. Например, биологическая функция человеческого LAG-3 заключается в том, что он имеет эпитоп во внеклеточном домене LAG-3, который специфически связан с антителом по настоящему изобретению, или биологической функцией человеческого LAG-3 является связывание с молекулами МНС класса II.

[0166] Конкретная последовательность человеческого LAG-3 обычно по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности человеческого LAG-3, депонированной в GenBank под номером доступа NP_002277, и содержит аминокислотные остатки, которые определяют аминокислотную последовательность как человеческую последовательность при сравнении с аминокислотными последовательностями LAG-3 других видов (*например*, мышинового LAG-3). В некоторых случаях аминокислотная последовательность человеческого LAG-3 может быть по меньшей мере на около 95% или даже по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на около 100% идентична аминокислотной последовательности LAG-3 из GenBank под номером доступа NP_002277. В некоторых аспектах имеется не более 10 аминокислотных различий между человеческой последовательностью LAG-3 и последовательностью LAG-3 из GenBank, номер доступа NP_002277. В некоторых аспектах имеется не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотного различия

между человеческой последовательностью LAG-3 и последовательностью LAG-3 из GenBank, номер доступа NP_002277.

[0167] «Запрограммированная смерть-1 (PD-1)» относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на ранее активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Термин «PD-1», используемый в настоящем документе, включает человеческий PD-1 (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1, а также его аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полную последовательность hPD-1 можно найти в GenBank под номером доступа U64863. «PD-1» и «рецептор PD-1» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0168] «Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4)» относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему семейству CD28. CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также называемыми B7-1 и B7-2, соответственно). Термин «CTLA-4», используемый в настоящем документе, включает человеческий CTLA-4 (hCTLA-4), варианты, изоформы и видовые гомологи hCTLA-4, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hCTLA-4. Полную последовательность hCTLA-4 можно найти под номером доступа AAB59385 в GenBank.

[0169] «Лиганд запрограммированной смерти-1 (PD-L1)» является одним из двух присутствующих на клеточной поверхности гликопротеиновых лигандов для PD-1 (другой представляет собой PD-L2), который понижающе регулирует активацию Т-клеток и секрецию цитокинов после связывании с PD-1. Термин «PD-L1», используемый в настоящем документе, включает человеческий PD-L1 (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полную последовательность hPD-L1 можно найти под номером доступа Q9NZQ7 в GenBank.

[0170] «Лиганд запрограммированной смерти-2 (PD-L2)» в настоящем документе включает человеческий PD-L2 (hPD-L2), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L2, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L2. Полную последовательность hPD-L2 можно найти под номером доступа Q9BQ51 в GenBank.

[0171] Термин «пациент» в настоящем документе включает любого пациента, страдающего гематологической злокачественной опухолью (например, лимфомой

Ходжкина или неходжкинской лимфомой). Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0172] «Введение» относится к физическому введению терапевтического агента субъекту (например, композиции или препарата, содержащего терапевтический агент), с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типичные пути введения включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Используемая в настоящем документе фраза «парентеральное введение» означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, но без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, чрезкожную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых аспектах состав вводят непарентеральным путем, в некоторых аспектах - перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также можно осуществлять, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов времени.

[0173] «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу вмешательства или процесса, выполняемого у субъекта, или введению активного агента субъекту с целью обращения вспять, облегчения, ослабления, ингибирования, замедления или предупреждения возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния или биохимических показателей, связанных с заболеванием. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) служат для оценки эффективности лечения и представляют собой установленные правила, определяющие, когда опухоли реагируют, стабилизируются или прогрессируют во время лечения. RECIST 1.1 является действующим руководством по измерению солидных опухолей и определению объективного изменения размера опухоли для использования в клинических исследованиях рака у взрослых и детей.

[0174] В настоящем документе «эффективное лечение» относится к лечению, дающему положительный эффект, например, улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства. Положительный эффект может принимать форму улучшения по сравнению с исходным уровнем, *m.e.* улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, сделанным до начала лечения в соответствии с указанным способом. Положительный эффект также может принимать форму остановки, замедления, задержки или стабилизации вредоносного прогрессирования маркера солидной опухоли. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение может, например, уменьшить боль пациента, уменьшить размер и/или количество очагов, может снизить или предотвратить метастазирование опухоли и/или может замедлить рост опухоли.

[0175] Термин «эффективное количество» относится к количеству агента, которое обеспечивает желательный биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Этим результатом может быть снижение, улучшение, облегчение, уменьшение, замедление и/или смягчение одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. Применительно к солидным опухолям, эффективное количество включает количество, достаточное, чтобы вызвать уменьшение опухоли и/или уменьшить скорость роста опухоли (например, подавить рост опухоли) или предотвратить или задержать другую нежелательную пролиферацию клеток. В некоторых аспектах эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предупреждения или задержки рецидива опухоли. Эффективное количество может быть введено за один или несколько приемов. Эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) снижать количество раковых клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, задерживать, замедлять до некоторой степени и останавливать инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (*m.e.* замедлять до некоторой степени и останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предупреждать или вызывать отсрочку возникновения и/или рецидива опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. В одном примере «эффективное количество» представляет собой количество взятого в отдельности антитела против LAG-3 или взятое в комбинации количество антитела против LAG-3 и количество дополнительного терапевтического агента

(например, антитела против PD-1), клинически доказанное как значительно уменьшающее злокачественную опухоль или замедляющее прогрессирование рака, такого как запущенная солидная опухоль.

[0176] В настоящем документе термины «фиксированная доза», «постоянная доза» и «постоянная-фиксированная доза» используются взаимозаменяемо и относятся к дозе, которую вводят пациенту без учета массы тела или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированная или постоянная доза предоставляется не в виде дозы в мг/кг, а скорее в виде абсолютного количества агента (например, количества в мкг или мг).

[0177] Использование термина «комбинация с фиксированной дозой» в отношении композиции по изобретению означает, что два или более различных ингибитора, как описано в настоящем документе (например, антитело против LAG-3 и антитело против PD-1) в одной композиции присутствуют в композиции в определенных (фиксированных) соотношениях друг с другом. В некоторых аспектах фиксированная доза основана на массе (например, мг) ингибиторов. В некоторых аспектах фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) ингибиторов. В некоторых аспектах соотношение составляет по меньшей мере около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около 1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1 мг первого ингибитора на мг второго ингибитора. Например, соотношение первого ингибитора и второго ингибитора 3:1 может означать, что флакон может содержать около 480 мг первого ингибитора и 160 мг второго ингибитора или около 6 мг/мл первого ингибитора и 2 мг/мл второго ингибитора.

[0178] Термин «доза, рассчитанная на основе массы тела», как он упоминается в настоящем документе, означает, что доза, которую вводят пациенту, рассчитывается на основе массы тела пациента.

[0179] Используемый в настоящем документе «интервал дозирования» означает количество времени, прошедшее между вводимыми субъекту многократными дозами раскрытого в настоящем документе состава. Таким образом, интервал дозирования может быть указан в виде диапазонов.

[0180] Используемый в настоящем документе термин «частота дозирования» относится к частоте введения доз состава, раскрытого в настоящем документе, в определенное время. Частота дозирования может быть указана как количество доз за определенное время, *например*, один раз в неделю или один раз в две недели и т.д.

[0181] Термины «примерно один раз в неделю», «один раз примерно каждую неделю», «один раз примерно каждые две недели» или любые другие аналогичные термины интервала дозирования, используемые в настоящем документе, означают приблизительное количество, и «примерно один раз в неделю» или «один раз примерно каждую неделю» может включать каждые семь дней \pm два дня, *т.е.* от каждых пяти дней до каждых девяти дней. Таким образом, частота дозирования «один раз в неделю» может составлять каждые пять дней, каждые шесть дней, каждые семь дней, каждые восемь дней или каждые девять дней. «Один раз примерно каждые три недели» может включать каждые 28 дней \pm 3 дня, *т.е.* от каждых 25 дней до каждого 31 дня. Подобные приближения применимы, например, к одному разу примерно каждые две недели, к одному разу примерно каждые четыре недели, одному разу примерно каждые пять недель, одному разу примерно каждые шесть недель, одному разу примерно каждые семь недель, одному разу примерно каждые восемь недель, одному разу примерно каждые девять недель, одному разу примерно каждые десять недель, одному разу примерно каждые одиннадцать недель и одному разу примерно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах интервал дозирования один раз примерно каждые шесть недель или один раз примерно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день в первую неделю, и затем следующую дозу можно вводить в любой день на шестой или двенадцатой неделе. В других аспектах интервал дозирования один раз примерно каждые шесть недель или один раз примерно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (*например*, понедельник), и затем следующую дозу вводят в тот же день на шестой или двенадцатой неделе (*т.е.* понедельник), соответственно.

[0182] «Нежелательное явление» (АЕ) в настоящем документе представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (в том числе отклонение лабораторных показателей от нормы), симптом или заболевание, связанное с применением лекарственного препарата. Например, нежелательное явление может быть связано с активацией иммунной системы или увеличением количества клеток иммунной системы (*например*, Т-клеток) в ответ на лечение. Медицинское лечение может сопровождаться одним или несколькими

сопутствующими АЕ, и каждое АЕ может иметь одинаковый или разный уровень тяжести.

[0183] Термин «опухоль», используемый в настоящем документе, относится к любому скоплению ткани, возникающему в результате избыточного роста или пролиферации клеток, как доброкачественному (нераковому), так и злокачественному (раковому), включая предраковые поражения.

[0184] Термин «биологический образец», используемый в настоящем документе, относится к биологическому материалу, выделенному от субъекта. Биологический образец может содержать любой биологический материал, подходящий для анализа, например, путем секвенирования нуклеиновых кислот в опухоли (или циркулирующих опухолевых клетках) и выявления геномных изменений в секвенированных нуклеиновых кислотах. Биологический образец может представлять собой любую подходящую биологическую ткань или жидкость, такую как, например, опухолевая ткань, кровь, плазма крови и сыворотка. Биологический образец может представлять собой образец тестируемой ткани (например, образец ткани, состоящий из опухолевых клеток и воспалительных клеток, инфильтрирующих опухоль). В одном аспекте образец представляет собой биопсию опухолевой ткани, например, фиксированную формалином и залитую в парафин (FFPE) опухолевую ткань или свежемороженную опухолевую ткань или тому подобное. В другом аспекте биологический образец представляет собой жидкую биопсию, которая в некоторых аспектах содержит одно или более из крови, сыворотки, плазмы, циркулирующих опухолевых клеток, exoRNA, ctDNA и cfDNA.

[0185] В качестве примера, «противораковый агент» способствует регрессии рака у субъекта. В предпочтительных аспектах терапевтически эффективное количество агента способствует регрессии рака вплоть до его элиминации. «Стимулирование регрессии рака» означает, что введение эффективного количества противоракового агента, отдельно или в сочетании с другим агентом, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждению нарушений или инвалидности вследствие поражения заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность означает способность агента способствовать регрессии рака у пациента. Физиологическая

безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на уровне клеток, органов и/или организма (неблагоприятные эффекты), возникающим в результате введения агента.

[0186] В качестве примера лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоракового агента может ингибировать рост клеток или рост опухоли по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 60% или по меньшей мере примерно на 80% по сравнению с не подвергнутыми лечению субъектами. В других аспектах изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода по меньшей мере около 20 дней, более предпочтительно по меньшей мере около 40 дней или по меньшей мере около 60 дней. Несмотря на эти измерения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств также должна учитывать паттерны иммуноопосредованного ответа.

[0187] В настоящем документе термин «иммуноонкологическая» терапия или терапия «I-O» или «IO» относится к терапии, которая включает использование иммунного ответа для нацеливания и лечения опухоли у субъекта. По существу, в данном контексте терапия I-O представляет собой тип противораковой терапии. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение антитела субъекту. В некоторых аспектах I-O-терапия включает введение субъекту 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 состоит из введения субъекту терапевтической вакцины. В некоторых аспектах I-O-терапия включает введение субъекту цитокина или хемокина. В некоторых аспектах I-O-терапия включает введение субъекту интерлейкина. В некоторых аспектах терапия I-O состоит из введения субъекту интерферона. В некоторых аспектах I-O-терапия включает введение субъекту колониестимулирующего фактора.

[0188] «Иммунный ответ» относится к действию клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров (NK), макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток и нейтрофилов) и растворимых макромолекул, продуцируемых любой из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), что приводит к избирательному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или выведению из организма позвоночного вторгающихся патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковыми

или другими аномальными клетками, или, в случаях аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека.

[0189] «Опухоль-инфильтрирующая воспалительная клетка» или «опухоль-ассоциированная воспалительная клетка» представляет собой любой тип клетки, которая обычно участвует в воспалительной реакции у субъекта и которая инфильтрирует опухолевую ткань. К таким клеткам относятся инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), макрофаги, моноциты, эозинофилы, гистиоциты и дендритные клетки.

[0190] Термин «LAG-3-положительный» или «положительный по экспрессии LAG-3», относящийся к экспрессии LAG-3, относится к опухолевой ткани (например, тестируемому образцу ткани), которая оценивается как экспрессирующая LAG-3 на основании доли (*т.е.* процента) иммунных клеток (*например*, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, таких как CD8⁺ Т-клетки), экспрессирующих LAG-3 (*например*, экспрессия равна 1% или более), или доли (*т.е.* процента) ядродержащих клеток, экспрессирующих LAG-3 (*т.е.* иммунные клетки, которые экспрессируют LAG-3 в виде доли от общего количества ядродержащих клеток, *например*, экспрессия равна 1% или более).

[0191] «LAG-3-отрицательный» или «отрицательный по экспрессии LAG-3» относится к опухолевой ткани (*например*, тестируемому образцу ткани), которая не оценивается как экспрессирующая LAG-3 (*например*, экспрессия LAG-3 составляет менее 1%).

[0192] Термин «PD-1-положительный» или «положительный по экспрессии PD-1», относящийся к экспрессии PD-1, относится к опухолевой ткани (*например*, тестируемому образцу ткани), которая оценивается как экспрессирующая PD-1 на основании доли (*т.е.* процента) иммунных клеток (*например*, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, таких как CD8⁺ Т-клетки), экспрессирующих PD-1 (*например*, экспрессия равна 1% или более), или доли (*т.е.* процента) ядродержащих клеток, экспрессирующих PD-1 (*т.е.* иммунные клетки, которые экспрессируют PD-1 в виде доли от общего количества ядродержащих клеток, *например*, экспрессия которых равна 1% или более).

[0193] «PD-1-отрицательный по» или «отрицательный по экспрессии PD-1» относится к опухолевой ткани (*например*, тестируемому образцу ткани), которая не оценивается как экспрессирующая PD-1 (*например*, экспрессия PD-1 составляет менее 1%).

[0194] Термин «PD-L1-положительный» или «положительный по экспрессии PD-L1», относящийся к экспрессии PD-L1 на клеточной поверхности, относится к опухолевой

ткани (*например*, тестируемому образцу ткани), которая оценивается как экспрессирующая PD-L1 на основе доли (*т.е.* процента) опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1 (*например*, экспрессия равна 1% или более) или доли (*т.е.* процента) ядросодержащих клеток, экспрессирующих PD-L1 (*т.е.* опухолевых клеток, которые экспрессируют PD-L1 как доля от общего количества ядросодержащих клеток, *например*, экспрессия равна 1% или более).

[0195] Термин «PD-L1-отрицательный» или «отрицательный по экспрессии PD-L1» относится к опухолевой ткани (*например*, тестируемому образцу ткани), которая не оценивается как экспрессирующая PD-L1 (*например*, экспрессия менее 1%).

[0196] Различные аспекты изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

II. Способы по изобретению

[0197] В настоящем документе предлагаются способы лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способы включают введение субъекту антагониста LAG-3 (*например*, антитела против LAG-3) отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами (*например*, ингибитор пути PD-1, такой как антитело против PD-1), где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела 40 кг или более.

[0198] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 100, около 95, около 90, около 85, около 80, около 75, около 70, около 65, около 60, около 55, около 50, около 45, около 40, около 35, около 30, около 25, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14 или около 13 лет или менее.

[0199] В некоторых аспектах субъектом является подросток или молодой взрослый человек.

[0200] В некоторых аспектах субъект имеет возраст от около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45 или около 50 лет и более до около 100, около 95, около 90, около 85, около 80, около 75, около 70, около 65 или около 60 лет или менее (*например*, от около 15 лет или более до около 35 лет или менее, от около 15 лет или более до около 20 лет или менее, или от около 50 лет или более до около 60 лет или менее).

[0201] В некоторых аспектах субъект имеет массу тела, равную около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 110, около 120, около 130, около 140 или около 150 кг или более.

[0202] В настоящем документе предлагаются способы лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способы включают введение субъекту антагониста LAG-3 (*например*, антитела против LAG-3) отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами (*например*, ингибитор пути PD-1, такой как антитело против PD-1), при этом субъект имеет массу тела менее 40 кг.

[0203] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 100, около 95, около 90, около 85, около 80, около 75, около 70, около 65, около 60, около 55, около 50, около 45, около 40, около 35, около 30, около 25, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14, около 13, около 12, около 10, около 9, около 8, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2 лет или около 1 года, или менее.

[0204] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 12, около 11, около 10, около 9, около 8, около 7 или около 6 месяцев или менее.

[0205] В некоторых аспектах субъектом является новорожденный, младенец, ребенок, подросток или молодой взрослый человек.

[0206] В некоторых аспектах субъект имеет возраст от около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 лет или более до около 100, около 95, около 90, около 85, около 80, около 75, около 70, около 65, около 60 лет, около 55, около 50, около 45, около 40, около 35, около 30, около 25, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14, около 13, около 12 или около 11 лет или менее (*например*, от около 5 лет или более, до около 15 лет или менее).

[0207] В некоторых аспектах субъект имеет возраст от около 10, около 11, около 12, около 13, около 14 или около 15 лет, или более до около 100, около 95, около 90, около 85, около 80, около 75, около 70, около 65, около 60, около 55, около 50, около 45, около 40, около 35, около 30, около 25, около 20, около 19, около 18, около 17 или около 16 лет или менее (*например*, от около 15 лет или более до около 35 лет или менее, от около 15 лет или более до около 20 лет, или менее, или от около 50 лет или более до около 60 лет или менее).

[0208] В некоторых аспектах субъект имеет массу тела около 35, около 30, около 25, около 20, около 15, около 10 или около 5 кг, или менее.

[0209] В настоящем документе предлагаются способы лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способы включают введение субъекту антагониста LAG-3 (*например*, антитела против LAG-3) отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами (*например*, ингибитор пути PD-1, такой как антитело против PD-1), где субъект имеет возраст менее 12 лет.

[0210] В некоторых аспектах субъект имеет возраст 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 год, или менее.

[0211] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 12, около 11, около 10, около 9, около 8, около 7 или около 6 месяцев, или менее.

[0212] В некоторых аспектах субъектом является новорожденный, младенец или ребенок.

[0213] В некоторых аспектах способы по раскрытию включают введение субъекту антагониста LAG-3 (*например*, антитела против LAG-3, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами (*например*, ингибитор пути PD-1, такой как антитело против PD-1)) в зависимости от общего состояния субъекта. Общее состояние может быть описано любой одной или несколькими системами в данной области техники.

[0214] В некоторых аспектах общее состояние описывается индексом общего состояния по шкале Карновского (Karnofsky performance status), баллом по шкале Лански (Lansky play-performance status) и/или баллом по шкале Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), которые используют стандартизированные критерии для оценки того, как заболевание влияет на повседневные способности пациента.

[0215] Критерии для оценки индекса общего состояния по шкале Карновского и балла по шкале Лански показаны в таблице 1. Индекс общего состояния по шкале Карновского может быть определен, *например*, для субъектов старше 16 лет, тогда как балл по шкале Лански может быть определен, *например*, для субъектов 16 лет или младше.

Таблица 1: Критерии для шкал Карновского и Лански

Общее состояние больного		БАЛЛ
Шкала Карновского	Шкала Лански	Индекс общего состояния по шкале Карновского или балл по шкале Лански

Состояние нормальное, жалоб нет	Полностью активен, норма	100
Способен к обычной деятельности; незначительные признаки или симптомы заболевания	Незначительные ограничения физической активности.	90
Нормальная деятельность с усилием; некоторые признаки или симптомы заболевания	Активен, но быстро устает	80
Обслуживает себя самостоятельно. Не способен к нормальной деятельности или активной работе.	Более выраженные ограничения активности и меньше времени, проводимого в играх	70
Нуждается периодически в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.	Встает с кровати, но минимальная активность в подвижных играх; занят тихой деятельностью	60
Нуждается в значительной помощи и часто в медицинском обслуживании.	Одевается, но большую часть дня неактивен; не играет активно, способен участвовать в спокойных играх	50
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе - медицинской	Большую часть времени лежит в кровати; участвует в некоторых спокойных играх	40
Тяжелая инвалидность. Показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует	В кровати; нуждается в помощи даже в самых тихих играх	30
Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение	Часто спит; игра ограничивается пассивной деятельностью	20
Умиравший	Не играет; не встает с кровати	10

[0216] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 16 лет или более, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского, равный 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90, или более. В некоторых аспектах субъект имеет возраст более чем около 16 лет, и индекс общего состояния по шкале Карновского, равный 100.

[0217] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 16 лет или менее, и имеет балл по шкале Лански, равный 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90, или более. В некоторых аспектах субъект имеет балл по шкале Лански, равный 100.

[0218] Типичные определения для ECOG PS включают: «0» для пациента, который полностью активен и способен без ограничений продолжать все виды деятельности, предшествовавшие заболеванию; «1» для пациента, который ограничен в физической активности, но ходит и может выполнять работу легкого или сидячего характера; «2» для пациента, который ходит и способен полностью самостоятельно ухаживать за собой, бодрствует примерно более 50% часов времени бодрствования, но не способен выполнять какую-либо трудовую деятельность; «3» для пациента, который способен лишь на ограниченный уход за собой и прикован к кровати или стулу более 50% времени бодрствования; и «4» для пациента, который является полностью инвалидом, не может осуществлять какой-либо уход за собой и полностью прикован к кровати или креслу.

[0219] В некоторых аспектах субъект имеет балл по шкале ECOG PS, равный 4, 3, 2 или 1, или менее. В некоторых аспектах субъект имеет балл по шкале ECOG PS, равный 0.

[0220] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии (1L).

[0221] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию второй линии (2L).

[0222] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию третьей линии (3L).

[0223] В некоторых аспектах у субъекта наблюдалось прогрессирование на фоне предшествующей терапии.

[0224] В некоторых аспектах субъект не получал предшествующую системную терапию рака, субъект не получал предшествующую системную терапию гематологической злокачественной опухоли или субъект не получал предшествующую системную терапию распространенной или метастатической гематологической злокачественной опухоли.

[0225] В некоторых аспектах субъект не получал предшествующую иммуноонкологическую (I-O) терапию. В некоторых аспектах субъект никогда не получал I-O терапию, получал I-O терапию по поводу рака, отличного от гематологической злокачественной опухоли, или получал I-O терапию по поводу предыдущей гематологической злокачественной опухоли, но не текущей гематологической злокачественной опухоли. В некоторых аспектах субъект не получал предшествующую I-O терапию, субъект не получал предшествующую I-O терапию по поводу гематологической злокачественной опухоли или гематологическая

злокачественная опухоль не подвергалась предшествующей I-O терапии. В некоторых аспектах предшествующая I-O терапия представляет собой антитело. В некоторых аспектах антитело связывается с ингибитором контрольных точек. В некоторых аспектах предшествующая I-O терапия представляет собой антитело против PD-1, антитело против PD-L1, антитело против CTLA-4 или их комбинацию.

[0226] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 (*например*, антитело против LAG-3, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами (*например*, ингибитором пути PD-1, таким как антитело против PD-1)) вводят перед высокодозной химиотерапией (HDCT), трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ASCT) или их комбинацией.

[0227] В некоторых аспектах субъект не получал предшествующую HDCT, ASCT или их комбинацию.

[0228] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль является неоперабельной, запущенной, рецидивирующей, рефрактерной и/или метастатической.

[0229] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль является рецидивирующей или рефрактерной.

[0230] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль является метастатической.

[0231] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому или миелому.

[0232] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой В-клеточную лимфому (*например*, зрелую В-клеточную лимфому), Т-клеточную лимфому или лимфому из естественных клеток-киллеров.

[0233] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Ходжкина.

[0234] Лимфома Ходжкина (HL) имеет бимодальное возрастное распределение с пиком заболеваемости в возрасте 15-34 лет и снова в возрасте 50-60 лет. Значительная часть случаев приходится на педиатрическую возрастную группу, большинство из которых приходится на подростков, и меньшая часть случаев у пациентов моложе 10 лет.

[0235] В некоторых аспектах лимфома Ходжкина представляет собой узловую лимфому Ходжкина с преобладанием лимфоцитов.

[0236] В некоторых аспектах лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (сHL). сHL может характеризоваться редкими злокачественными

клетками Рида-Штернберга, окруженными обширным, но неэффективным инфильтратом воспалительных иммунных клеток.

[0237] В некоторых аспектах сНЛ представляет собой лимфому Ходжкина (нодулярный склероз), смешанную клеточную лимфому Ходжкина, лимфому Ходжкина с истощением лимфоцитов или классическую лимфому Ходжкина с высоким содержанием лимфоцитов.

[0238] В некоторых аспектах сНЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную сНЛ, характеризующуюся ранним рецидивом, В-симптомами при рецидиве, распространенным патологическим процессом в противопоказанном поле лучевой терапии, рецидивом в предшествующем поле лучевой терапии или их комбинацией.

[0239] В некоторых аспектах стадии сНЛ определяются в соответствии с Классификацией Лугано 2014 г. См., например, Cheson *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059-3067 (2014).

[0240] В некоторых аспектах сНЛ представляет собой стадию IIВ с массивной лимфаденопатией, IIIА с Е-поражениями с массивной лимфаденопатией или без нее, IIIВ или IV, где Е-поражения определяются как локализованное вовлечение экстралимфатической ткани (путем непрерывного роста из вовлеченного лимфатического узла, или в тесной анатомической связи с ним), которое поддается лечению облучением.

[0241] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL).

[0242] В некоторых аспектах NHL представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, лимфобластную лимфому, лимфому из мантийных клеток, периферическую Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоплазмацитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, лимфому центральной нервной системы, хронический лимфоцитарный лейкоз, малую лимфоцитарную лимфому, первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому взрослых, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, грибovidный микоз или синдром Сезари.

[0243] NHL составляют от 10% до 12% случаев рака и составляют почти две трети лимфом, диагностированных у детей. Примерно у 70% детей с NHL присутствует поздняя стадия заболевания и/или имеется метастатическое поражение, включая костный мозг, центральную нервную систему (CNS) и/или кости, в отличие от NHL у взрослых, которая имеет тенденцию присутствовать на более низкой промежуточной стадии. NHL детского и подросткового возраста подразделяются на 3 основные гистологические категории: зрелые В-клеточные (Беркитта и подобные Беркитту лимфомы [30%] и диффузная В-крупноклеточная лимфома [DLBCL; 10-20%]), лимфобластная лимфома (20%) и анапластическая крупноклеточная лимфома (10%). Детская NHL чаще всего возникает во втором десятилетии жизни и редко в возрасте до 3 лет. У детей NHL состоят преимущественно из зрелых, агрессивных В-клеточных лимфом, при этом лимфома Беркитта наиболее часто встречается у детей в возрасте от 5 до 14 лет, и DLBCL преобладает у детей от 15 до 19 лет.

[0244] В некоторых аспектах NHL представляет собой лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому или анапластическую крупноклеточную лимфому.

[0245] В некоторых аспектах NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL, характеризующуюся двумя или более из следующих показателей: снижением общего состояния, повышением уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке и стадией III или IV. В некоторых аспектах стадию NHL определяют в соответствии с Классификацией Лугано 2014 года.

[0246] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 16 лет или более, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского, равный 80, 70, 60, 50, 40, 30 или 20, или менее.

[0247] В некоторых аспектах субъект имеет возраст около 16 лет или менее, и имеет балл по шкале Лански, равный 80, 70, 60, 50, 40, 30 или 20, или менее.

[0248] В некоторых аспектах NHL представляет собой стадию III или IV.

[0249] В некоторых аспектах гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелолейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, миелопролиферативные новообразования, системный мастоцитоз, пролимфоцитарный лейкоз, лейкоз из больших зернистых лимфоцитов или бластное новообразование из плазматоидных дендритных клеток.

[0250] В некоторых аспектах способ по настоящему раскрытию увеличивает продолжительность выживаемости без прогрессирования (PFS), продолжительность ответа (DOR), продолжительность полного метаболического ответа (DoCMR), частоту объективного ответа (ORR), общую выживаемость (OS) или любую их комбинацию по сравнению со стандартной терапией и/или предшествующей терапией.

[0251] В некоторых аспектах ответ характеризуют в соответствии с критериями ответа на лечение для лимфом Лугано 2014.

[0252] В некоторых аспектах способ по настоящему раскрытию уменьшает размер опухоли, ингибирует рост опухоли, устраняет опухоль у субъекта, предотвращает рецидив гематологической злокачественной опухоли, вызывает ремиссию гематологической злокачественной опухоли, обеспечивает полный или частичный ответ, или любую их комбинацию.

[0253] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют LAG-3 (*m.e.* опухолевая ткань от пациента является LAG-3-положительной) и/или одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани субъекта экспрессируют PD-L1 (*m.e.* опухолевая ткань от пациента является PD-L1-положительной). В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах более чем около 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 5% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой опухоль-инфильтрирующие лимфоциты. В некоторых аспектах опухоль-инфильтрирующие лимфоциты представляют собой клетки CD8+. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере

около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% ядродержащих клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют LAG-3 (*m.e.* иммунные клетки, которые экспрессируют LAG-3 в виде доли от общего количества ядродержащих клеток). В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% ядродержащих клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах более чем около 1% ядродержащих клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере около 5% ядродержащих клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани субъекта экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах более чем около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 5% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15 %, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% ядродержащих клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют PD-L1 (*m.e.* опухолевые клетки, которые экспрессируют PD-L1 в виде доли от общего количества ядродержащих клеток). В некоторых аспектах по меньшей мере около 1% ядродержащих клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют PD-L1. В

некоторых аспектах по меньшей мере около 1% ядродержащих клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах более чем около 1% ядродержащих клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере около 5% ядродержащих клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах любое из значений «по меньшей мере около X%» представляет собой « $\geq X\%$ »).

[0254] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани от пациента не экспрессируют LAG-3 (*т.е.* опухолевая ткань от пациента является LAG-3-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является LAG-3-отрицательной, когда менее чем около 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах опухолевая ткань является LAG-3-отрицательной, когда менее чем около 1% ядродержащих клеток экспрессируют LAG-3.

[0255] В некоторых аспектах одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани от пациента не экспрессируют PD-1 (*т.е.* опухолевая ткань от пациента является PD-1-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является PD-1-отрицательной, когда менее чем около 1% иммунных клеток экспрессируют PD-1. В некоторых аспектах опухолевая ткань является PD-1-отрицательной, когда менее чем около 1% ядродержащих клеток экспрессируют PD-1.

[0256] В некоторых аспектах одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани от пациента не экспрессируют PD-L1 (*т.е.* опухолевая ткань от пациента является PD-L1-отрицательной). В некоторых аспектах опухолевая ткань является PD-L1-отрицательной, когда менее чем около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах опухолевая ткань является PD-L1-отрицательной, когда менее чем около 1% ядродержащих клеток экспрессируют PD-L1.

[0257] В некоторых аспектах экспрессия LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 в опухолевой ткани субъекта определяется на основе тестируемого образца ткани. В некоторых аспектах образец тестируемой ткани включает, но без ограничения, любой клинически значимый образец ткани, такой как биопсия опухоли, толстоигольная биопсия, инцизионная биопсия, эксцизионная биопсия, операционный материал, тонкоигольная аспирация или образец физиологической жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитическая жидкость, кистозная жидкость или моча. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани получен из первичной опухоли. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани получен из метастаза. В некоторых аспектах тестируемые образцы тканей берутся в несколько моментов времени, например, до

лечения, во время лечения и/или после лечения. В некоторых аспектах тестируемые образцы тканей берутся из разных мест у субъекта, например, из первичной опухоли и из метастаза.

[0258] В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой залитый в парафин фиксированный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой образец ткани, фиксированный формалином и залитый в парафин (FFPE). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой образец свежей ткани (*например*, опухоли). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой замороженный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой образец свежемороженой (FF) ткани (*например*, опухоли). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой клетку, выделенную из жидкости. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит циркулирующие опухолевые клетки (СМК). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит опухолевые клетки и опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит циркулирующие лимфоциты. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой архивный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой архивный образец ткани с известным диагнозом, лечением и/или историей исхода. В некоторых аспектах образец представляет собой блок ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой диспергированные клетки. В некоторых аспектах размер выборки составляет от около 1 клетки до около 1×10^6 клеток или более. В некоторых аспектах размер выборки составляет от около 1 клетки до около 1×10^5 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от около 1 клетки до около 10000 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от около 1 клетки до около 1000 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от около 1 клетки до около 100 клеток. В некоторых аспектах размер выборки составляет от около 1 клетки до около 10 клеток. В некоторых аспектах размер выборки представляет собой одну клетку.

[0259] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 оценивают путем проведения анализа для обнаружения присутствия РНК LAG-3, PD-1 и/или PD-L1, соответственно. В некоторых аспектах присутствие РНК LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 обнаруживают с помощью RT-PCR, гибридизации *in situ* или защиты от РНКазы.

[0260] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 оценивают путем проведения анализа для обнаружения присутствия полипептида LAG-3, PD-1 и/или PD-L1, соответственно. В некоторых аспектах присутствие полипептида LAG-3, PD-1 и/или PD-L1 выявляют с помощью иммуногистохимического исследования (ИНС), твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), визуализации *in vivo* или проточной цитометрии.

II.A. Антагонисты LAG-3

[0261] Антагонист LAG-3 для применения в способах по настоящему раскрытию включает, но без ограничения, связывающие LAG-3 агенты и растворимые полипептиды LAG-3. Связывающие LAG-3 агенты включают антитела, которые специфически связываются с LAG-3 (т.е. «антитело против LAG-3»). Термин «антагонист LAG-3», используемый в настоящем документе, взаимозаменяем с термином «ингибитор LAG-3».

[0262] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0263] Антитела, которые связываются с LAG-3, описаны, например, в международной публикации WO/2015/042246 и публикации США 2014/0093511 и 2011/0150892, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0264] Типичным антителом к LAG-3, применимым в настоящем раскрытии, является 25F7 (описано в патентной заявке США 2011/0150892). Дополнительным типичным антителом к LAG-3, применимым в настоящем раскрытии, является BMS-986016 (релатлимаб). В некоторых аспектах антитело против LAG-3, применимое в настоящем раскрытии, перекрестно конкурирует с 25F7 или BMS-986016. В некоторых аспектах антитело против LAG-3, применимое в настоящем раскрытии, 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.

[0265] Другие известные в данной области антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, включают IMP731 (H5L7BW), описанное в патенте США 2011/007023, МК-4280 (28G-10, фавезелимаб), описанное в WO2016028672 и патенте публикации США 2020/0055938, REGN3767 (фианлимаб), описанное в Burova E, *et al.*, *J. Immunother. Cancer* (2016); 4(Supp. 1):P195 и патенте США 10358495, гуманизованное BAP050, описанное в WO2017/019894, GSK2831781, IMP-701 (LAG525; иерамилимаб), описанное в патенте США 10711060 и публикации США 2020/0172617, aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-

075, XmAb841 (ранее 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, применимые в заявленном изобретении, можно найти, например, в: US 10,188,730, WO 2016/028672, WO 2017/106129, WO2017/062888, WO2009/044273, WO2018/069500, WO2016/126858, WO2014/179664, WO2016/200782, WO2015/200119, WO2017/019846, WO2017/198741, WO2017/220555, WO2017/220569, WO2018/071500, WO2017/015560, WO2017/025498, WO2017/087589, WO2017/087901, WO2018/083087, WO2017/149143, WO2017/219995, US2017/0260271, WO2017/086367, WO2017/086419, WO2018/034227, WO2018/185046, WO2018/185043, WO2018/217940, WO19/011306, WO2018/208868, WO2014/140180, WO2018/201096, WO2018/204374 и WO2019/018730. Содержание каждой из этих ссылок включено посредством ссылки во всей своей полноте.

[0266] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с человеческим LAG-3 и перекрестно конкурируют за связывание с человеческим LAG-3 с любым антителом против LAG-3, раскрытым в настоящем документе, *например*, релатлимабом. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 связывает тот же эпитоп, что и любое из антител против LAG-3, описанных в настоящем документе, *например*, релатлимаб.

[0267] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с человеческим LAG-3 или связываются с той же областью эпитопа, что и любое антитело против LAG-3, раскрытое в настоящем документе, *например*, релатлимаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения людям эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные, или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области.

[0268] Способность антител перекрестно конкурировать за связывание с антигеном указывает на то, что антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно-конкурирующих антител с этой конкретной эпитопной областью. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут обладать функциональными свойствами, очень похожими на свойства эталонного антитела, *например*, релатлимаба, благодаря их

связыванию с той же эпитопной областью. Перекрестно-конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основе их способности к перекрестной конкуренции в стандартных анализах связывания, таких как анализ Biacore, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0269] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител. Было убедительно продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела.

[0270] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

[0271] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой антитело с двойной аффинностью повторного нацеливания (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0272] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0273] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10, фавезелимаб), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизированное BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb841 (XmAb22841), MGD013 (теботелимаб), BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, RO7247669, INCAGN02385, IBI-110, EMB-02, IBI-323, LBL-007, ABL501, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0274] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой релатлимаб.

[0275] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4.

[0276] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 переменной области тяжелой цепи, имеющий

последовательность, представленную в SEQ ID NO:5; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:6; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:7; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:8; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:9; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:10.

[0277] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:3 и 4, соответственно.

[0278] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

[0279] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:21 и 2, соответственно.

[0280] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой MGD013 (теботелимаб), которое представляет собой биспецифическое PD-1 × LAG-3 DART. В некоторых аспектах теботелимаб вводят внутривенно в дозе около 300 мг или около 600 мг один раз примерно каждые 2 или 3 недели. В некоторых аспектах теботелимаб вводят внутривенно в дозе около 300 мг один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых аспектах теботелимаб вводят внутривенно в дозе около 600 мг один раз примерно каждые 3 недели.

[0281] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой REGN3767 (фианлимаб). В некоторых аспектах фианлимаб вводят внутривенно в дозе около 1 мг/кг, около 3 мг/кг, около 10 мг/кг или около 20 мг/кг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах фианлимаб вводят внутривенно в дозе около 1600 мг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:25, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:26.

[0282] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:27; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:28; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:29; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:30; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:31; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:32.

[0283] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 25 и 26, соответственно.

[0284] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию содержат антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 23 и 24, соответственно.

[0285] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой LAG525 (иерамилимаб). В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг. мг или около 1300 мг один раз примерно каждые 2, 3 или 4 недели.

[0286] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:47, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:49.

[0287] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:48, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:50.

[0288] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:51; (b) CDR2 варибельной области

тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:52; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:53; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:54; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:55; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:56.

[0289] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 47 и 49, соответственно.

[0290] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 48 и 50, соответственно.

[0291] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 43 и 45, соответственно.

[0292] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 44 и 46, соответственно.

[0293] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой МК4280 (фавезелимаб). В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе около 7 мг, около 21 мг, около 70 мг, около 210 мг, около 700 мг или около 800 мг один раз примерно каждые 3 недели или один раз примерно каждые 6 недель. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе около 200 мг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе около 800 мг один раз примерно каждые 6 недель. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе около 800 мг в день 1, затем один раз каждые примерно 3 недели. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят на протяжении до 35 циклов. В некоторых аспектах фавезелимаб вводят внутривенно в дозе около 800 мг в течение около 30 минут в день 1 трехнедельного цикла на протяжении до 35 циклов.

[0294] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:69, и

домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:70.

[0295] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:71; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:72; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:73; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:74; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:75; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:76.

[0296] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющий последовательности, представленные в SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно.

[0297] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющий последовательности, представленные в SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно.

[0298] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид, *например*, слитый белок, содержащий внеклеточную часть LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид LAG-3-Fc, способный связываться с МНС класса II. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 содержит лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO:22. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полувыведения. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полувыведения, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент

PASylation, фрагмент HESylation, XTEN, фрагмент PEGylation, участок Fc или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа). См., например, Brignone C, et al., *J. Immunol.* (2007); 179:4202-4211 и WO2009/044273. В некоторых аспектах эфтилагимод альфа вводят в дозе около 30 мг. В некоторых аспектах эфтилагимод альфа вводят подкожно в дозе около 30 мг один раз примерно каждые 2 недели.

[0299] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 используют для определения экспрессии LAG-3. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 выбрано по его способности связываться с LAG-3 в образцах тканей, фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE). В некоторых аспектах антитело против LAG-3 способно связываться с LAG-3 в замороженных тканях. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 способно различать мембраносвязанные, цитоплазматические и/или растворимые формы LAG-3.

[0300] В некоторых аспектах антитело против LAG-3, применимое для анализа, обнаружения и/или количественной оценки экспрессии LAG-3 в соответствии с описанными в настоящем документе способами, представляет собой мышинное моноклональное IgG1 антитело 17B4 против человеческого LAG-3. См., например, Matsuzaki, J et al., *PNAS* (2010); 107:7875.

[0301] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 составляют для внутривенного введения.

[0302] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят внутривенно в течение около 30 минут.

[0303] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в фиксированной дозе.

[0304] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе от по меньшей мере около 0,25 мг до около 2000 мг, от около 0,25 мг до около 1600 мг, от около 0,25 мг до около 1200 мг, от около 0,25 мг до около 800 мг, от около 0,25 мг до около 400 мг, от около 0,25 мг до около 100 мг, от около 0,25 мг до около 50 мг, от около 0,25 мг до около 40 мг, от около 0,25 мг до около 30 мг, от около 0,25 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 2000 мг, от около 20 мг до около 1600 мг, от около 20 мг до около 1200 мг, от около 20 мг до около 800 мг, от около 20 мг до около 400 мг, от около 20 мг до около 100 мг, около от около 100 мг до около 2000 мг, от около 100 мг до около 1800 мг, от около 100 мг до около 1600 мг, от около 100 мг до около 1400 мг, от около 100 мг до около 1200 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 400 мг

до около 2000 мг, от около 400 мг до около 1800 мг, от около 400 мг до около 1600 мг, от около 400 мг до около 1400 мг, от около 400 мг до около 1200 мг или от около 400 мг до около 1000 мг.

[0305] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг, около 5 мг, около 5,25 мг, около 5,5 мг, около 5,75 мг, около 6 мг, около 6,25 мг, около 6,5 мг, около 6,75 мг, около 7 мг, около 7,25 мг, около 7,5 мг, около 7,75 мг, около 8 мг, около 8,25 мг, около 8,5 мг, около 8,75 мг, около 9 мг, около 9,25 мг, около 9,5 мг, около 9,75 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1040 мг, около 1080 мг, около 1100 мг, около 1140 мг, около 1180 мг, около 1200 мг, около 1240 мг, около 1280 мг, около 1300 мг, около 1340 мг, около 1380 мг, около 1400 мг, около 1440 мг, около 1480 мг, около 1500 мг, около 1540 мг, около 1580 мг, около 1600 мг, около 1640 мг, около 1680 мг, около 1700 мг, около 1740 мг, около 1780 мг, около 1800 мг, около 1840 мг, около 1880 мг, около 1900 мг, около 1940 мг, около 1980 мг или около 2000 мг.

[0306] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе, рассчитанной на основе массы тела.

[0307] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,9 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,8 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,7 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,6 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,4 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,3 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,2 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,1 мг/кг, около 0,1 от мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 1 мг/кг до от около 15 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 20 мг/кг или от около 20 мг/кг до около 25 мг/кг.

[0308] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе около 0,003 мг/кг, около 0,004 мг/кг, около 0,005 мг/кг, около 0,006 мг/кг, около 0,007 мг/кг, около 0,008 мг/кг, около 0,009 мг/кг, около 0,01 мг/кг, около 0,02 мг/кг, около 0,03 мг/кг, около 0,04 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,06 мг/кг, около 0,07 мг/ кг, около 0,08 мг/кг, около 0,09 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 3,0 мг/кг, около 4,0 мг/кг, около 5,0 мг/кг, около 6,0 мг/кг, около 7,0 мг/кг, около 8,0 мг/кг, около 9,0 мг/кг, около 10,0 мг/кг, около 11,0 мг/кг, около 12,0 мг/кг, около 13,0 мг/кг, около 14,0 мг/ кг, около 15,0 мг/кг, около 16,0 мг/кг, около 17,0 мг/кг, около 18,0 мг/кг, около 19,0 мг/кг, около 20,0 мг/кг, около 21,0 мг/кг, около 22,0 мг/кг, около 23,0 мг/кг, около 24,0 мг/кг или около 25,0 мг/кг.

[0309] В некоторых аспектах дозу вводят один раз примерно каждую одну неделю, один раз примерно каждые две недели, один раз примерно каждые три недели, один раз примерно каждые четыре недели, один раз примерно каждые пять недель, один раз примерно каждые шесть недель, один раз примерно каждые семь недель, один раз примерно каждые восемь недель, один раз примерно каждые девять недель, один раз

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

[0310] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как описано в настоящем документе, вводят в качестве монотерапии, *т.е.* антагонист LAG-3 не вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

[0311] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как описано в настоящем документе, вводят в виде комбинированной терапии, *т.е.* антагонист LAG-3 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами и/или противораковыми терапиями.

II.B Дополнительные терапевтические агенты и терапии

[0312] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического агента и/или проведение противораковой терапии. Дополнительный терапевтический агент и/или противораковая терапия может включать любой известный терапевтический агент или противораковую терапию, включая стандартное лечение в данной области для лечения субъекта, страдающего гематологической злокачественной опухолью, например, описанное в NCCN Guidelines®.

[0313] В некоторых аспектах дополнительная противораковая терапия включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию или любую их комбинацию. В некоторых аспектах дополнительная противораковая терапия включает химиотерапию, включая любой химиотерапевтический агент, раскрытый в настоящем документе.

[0314] В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент. В некоторых аспектах противораковый агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы, средство против ангиогенеза, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0315] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы представляет собой сорафениб (*например*, сорафениба тозилат, также известный как NEXAVAR®), ленватиниб (*например*, ленватиниба мезилат, также известный как LENVIMA®), регорафениб (*например*, STIVARGA®), кабозантиниб (*например*, кабозантиниб S-малат, также известный как CABOMETYX®), сунитиниб (*например*, сунитиниб малат, также

известный как SUTENT®), бриваниб, линифаниб, 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), осимеритиниб (TAGRISSO®, низкомолекулярный TKI EGFR), алектиниб (ALECENSA®, низкомолекулярный ИТК EGFR). ИТК ALK), церитиниб (ЗИКАДИА®, низкомолекулярный TKI ALK), бригатиниб (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.

[0316] В некоторых аспектах средство против ангиогенеза представляет собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназы с рецептором Ig-подобного и EGF-подобного доменов (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства 14 доменов лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), EGFR или любую их комбинацию. В некоторых аспектах средство против ангиогенеза представляет собой бевацизумаб (также известный как AVASTIN®), рамуцирумаб (также известный как CYRAMZA®), афлиберцепт (также известный как EYLEA® или ZALTRAP®), танбирумаб, оларатумаб (также известный как LARTRUVO™), несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0317] В некоторых аспектах стимулятору контрольных точек представляет собой агонист В7-1, В7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, индуцируемый костимулятор

T-клеток (ICOS), ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, рецептор смерти 3 (DR3), CD28H или любую их комбинацию.

[0318] В некоторых аспектах химиотерапевтический агент представляет собой алкилирующий агент, антиметаболит, противоопухолевый антибиотик, ингибитор митоза, гормон или модулятор гормона, ингибитор протеинтирозинкиназы, ингибитор эпидермального фактора роста, ингибитор протеасом, другие неопластические средства или любую их комбинацию.

[0319] В некоторых аспектах иммунотерапевтический агент содержит антитело, которое специфически связывается с EGFR (*например*, цетуксимаб (ERBITUX®)), ALK, ROS-1, NTRK, BRAF, ICOS, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), NKG2A, CD27, CD96, GITR, медиатор входа в клетку вируса герпеса (HVEM), PD-1, PD-L1, CTLA-4, BTLA, TIM-3, A2aR, лектиноподобный рецептор G1 клеток-киллеров (KLRG-1), рецептор естественных клеток-киллеров 2B4 (CD244), CD160, TIGIT, VISTA, KIR, TGF β , IL-10, IL-8, B7-H4, лиганд Fas, CSF1R, CXCR4, мезотелин, CEACAM-1, CD52, HER2, MICA, MICB или любую их комбинацию.

[0320] В некоторых аспектах агент на основе платины представляет собой цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин, триплатин (*например*, тетранитрат триплатина), липоплатин, фенантриплатин или любую их комбинацию.

[0321] В некоторых аспектах алкилирующий агент представляет собой алтретамин, бендамустин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, оксалиплатин, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, тиотепа или любую их комбинацию.

[0322] В некоторых аспектах таксан представляет собой паклитаксел, связанный с альбумином паклитаксел (*т.е.* пав-паклитаксел), доцетаксел, кабазитаксел или любую их комбинацию.

[0323] В некоторых аспектах аналог нуклеозида представляет собой цитарабин, гемцитабин, ламивудин, энтекавир, телбивудин или любую их комбинацию.

[0324] В некоторых аспектах антиметаболит представляет собой капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, флоксуридин, флударабин, фторурацил, гемцитабин, меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед, пентостатин, пралатрексад, тиогуанин или любую их комбинацию.

[0325] В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы представляет собой этопозид, митоксантрон, доксорубицин, иринотекан, топотекан, камптотецин или любую их комбинацию.

[0326] В некоторых аспектах антрациклин представляет собой доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин или любую их комбинацию.

[0327] В некоторых аспектах алкалоид барвинка представляет собой винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, винкаминол, винеридин, винбурнин или любую их комбинацию.

II.B.1. Ингибиторы контрольных точек

[0328] В некоторых аспектах противораковый агент, который вводят в качестве дополнительного терапевтического агента в способах по настоящему раскрытию, представляет собой ингибитор контрольных точек.

[0329] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного иммуноглобулина и домена ITIM (TIGIT), ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-домен Ig-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) (например, ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) (*например*, ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), эпакадостат (INCB24360), навоксимод (GDC-0919) или линродостат (BMS-986205), включая соль линродостата, такую как, например, мезилат линродостата), ингибитор никотинамидадениндинуклеотидфосфатаоксидазы изоформы 2 (NOX2), ингибитор рецептора, подобного иммуноглобулину клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулиноподобного лектина-7, связывающего сиаловую кислоту (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном 1 (CEACAM-1), ингибитор G-белок-ассоциированного рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладанием

повторов (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога запрограммированной смерти-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0330] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

[0331] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют по-отдельности. В некоторых аспектах каждый ингибитор контрольных точек составляют по-отдельности, если ингибитор контрольных точек представляет собой 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.

[0332] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют вместе. В некоторых аспектах два или более ингибиторов контрольных точек составляют вместе, когда ингибитор контрольных точек содержит более одного ингибитора контрольных точек.

[0333] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек вводят одновременно.

[0334] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в фиксированной дозе.

[0335] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе от по меньшей мере около 0,25 мг до около 2000 мг, от около 0,25 мг до около 1600 мг, от около 0,25 мг до около 1200 мг, от около 0,25 мг до около 800 мг, от около 0,25 мг до около 400 мг, от около 0,25 мг до около 100 мг, от около 0,25 мг до около 50 мг, от около 0,25 мг до около 40 мг, от около 0,25 мг до около 30 мг, от около 0,25 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 2000 мг, от около 20 мг до около 1600 мг, от около 20 мг до около 1200 мг, от около 20 мг до около 800 мг, от около 20 мг до около 400 мг, от около 20 мг до около 100 мг, от около 100 мг от около 2000 мг, от около 100 мг до около 1800 мг, от около 100 мг до около 1600 мг, от около 100 мг до около 1400 мг, от около 100 мг до около 1200 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 400 мг до около 2000 мг, от около 400 мг до около 1800 мг, от около 400 мг до около 1600 мг, от около 400 мг до около 1400 мг от около 400 мг до около 1200 мг или от около 400 мг до около 1000 мг.

[0336] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг, около 5 мг, около 5,25 мг, около 5,5 мг, около 5,75 мг, около 6 мг, около 6,25 мг, около 6,5 мг, около 6,75 мг, около 7 мг, около 7,25 мг, около 7,5 мг, около 7,75 мг, около 8 мг, около 8,25 мг, около 8,5 мг, около 8,75 мг, около 9 мг, около 9,25 мг, около 9,5 мг, около 9,75 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1040 мг, около 1080 мг, около 1100 мг, около 1140 мг, около 1180 мг, около 1200 мг, около 1240 мг, около 1280 мг, около 1300 мг, около 1340 мг, около 1380 мг, около 1400 мг, около 1440 мг, около 1480 мг, около 1500 мг, около 1540 мг, около 1580 мг, около 1600 мг, около 1640 мг, около 1680 мг, около 1700 мг, около 1740 мг, около 1780 мг, около 1800 мг, около 1840 мг, около 1880 мг, около 1900 мг, около 1940 мг, около 1980 мг или около 2000 мг.

[0337] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в виде дозы, рассчитанной на основе массы тела.

[0338] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до

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

[0339] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек вводят в дозе около 0,003 мг/кг, около 0,004 мг/кг, около 0,005 мг/кг, около 0,006 мг/кг, около 0,007 мг/кг, около 0,008 мг/кг, около 0,009 мг/кг, около 0,01 мг/кг, около 0,02 мг/кг, около 0,03 мг/кг, около 0,04 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,06 мг/кг, около 0,07 мг/кг, около 0,08 мг/кг, около 0,09 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 3,0 мг/кг, около 4,0 мг/кг, около 5,0 мг/кг, около 6,0 мг/кг, около 7,0 мг/кг, около 8,0 мг/кг, около 9,0 мг/кг, около 10,0 мг/кг, около 11,0 мг/кг, около 12,0 мг/кг, около 13,0 мг/кг, около 14,0 мг/кг, около 15,0 мг/кг, около 16,0 мг/кг, около 17,0 мг/кг, около 18,0 мг/кг, около 19,0 мг/кг, около 20,0 мг/кг, около 21,0 мг/кг, около 22,0 мг/кг, около 23,0 мг/кг, около 24,0 мг/кг или около 25,0 мг/кг.

[0340] В некоторых аспектах дозу ингибитора контрольных точек вводят каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели, каждые пять недель, каждые шесть недель, каждые семь недель, каждые восемь недель, каждые девять недель, каждые десять недель, каждые одиннадцать недель или каждые двенадцать недель.

[0341] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек вводят в постоянном количестве.

[0342] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек вводят в различном количестве. Например, в некоторых аспектах

поддерживающая (или последующая) доза антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек может быть выше или такой же, как нагрузочная доза, которую вводят впервые. В некоторых аспектах поддерживающая доза антагониста LAG-3 и/или ингибитора контрольных точек может быть ниже или такой же, как нагрузочная доза.

II.B.1.a. Ингибиторы пути PD-1

[0343] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек для применения в способах по настоящему раскрытию представляет собой ингибитор пути PD-1.

[0344] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1.

[0345] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой небольшую молекулу.

[0346] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой миллимолекулу.

[0347] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой макроциклический пептид.

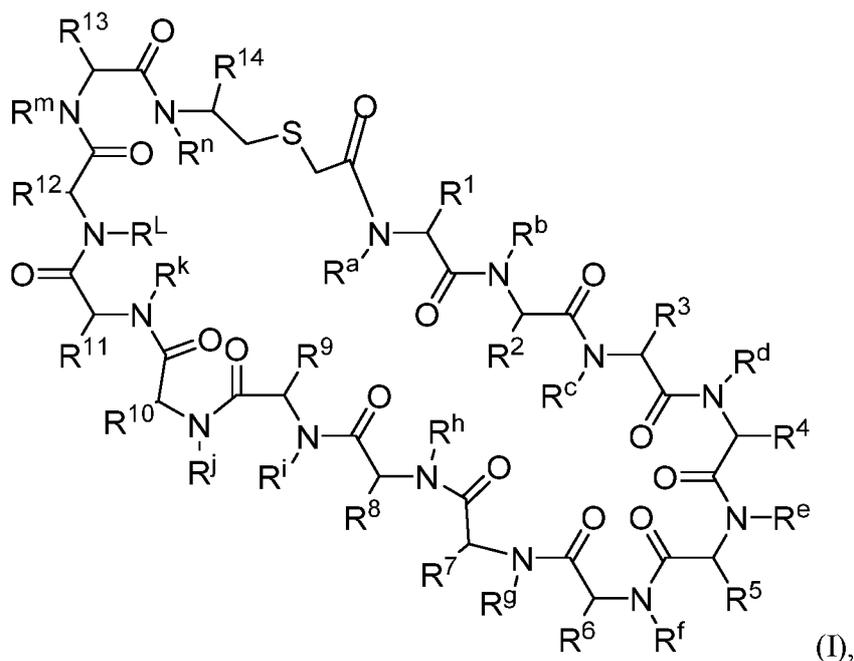
[0348] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой BMS-986189.

[0349] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 представляет собой ингибитор, описанный в международной публикации WO2014/151634, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0350] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 представляет собой INCMGA00012 (Insight Pharmaceuticals).

[0351] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 представляет собой комбинацию раскрытого в настоящем документе антитела против PD-1 и низкомолекулярного ингибитора PD-1.

[0352] В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 представляет собой миллимолекулу, имеющую формулу, представленную в формуле (I):



где R^1 - R^{13} представляют собой боковые цепи аминокислот, R^a - R^n представляют собой водород, метил или образуют кольцо с вицинальной группой R, и R^{14} представляет собой $-C(O)NHR^{15}$, где R^{15} представляет собой водород или остаток глицина, необязательно замещенный дополнительными остатками и/или хвостами глицина, которые могут улучшить фармакокинетические свойства. В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 представляет собой соединение, раскрытое в Международной публикации WO2014/151634, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 представляет собой соединение, описанное в международной публикации WO2016/039749, WO2016/149351, WO2016/077518, WO2016/100285, WO2016/100608, WO2016/126646, WO2016/057624, WO2017/151830, WO2017/17660 8, WO2018/085750, WO2018/237153 или WO2019/070643, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0353] В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 представляет собой низкомолекулярный ингибитор PD-L1, описанный в международной публикации WO2015/034820, WO2015/160641, WO2018/044963, WO2017/066227, WO2018/009505, WO2018/183171, WO2018/118848, WO2019/147662 или WO2019/169123, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0354] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый

полипептид PD-L2 содержит лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полувыведения. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полувыведения, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент PAsylation, фрагмент HESylation, XTEN, фрагмент PEGylation, участок Fc или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224 (см., например, US 2013/0017199).

[0355] В некоторых аспектах ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

II.B.1.a.i. Антитела против PD-1

[0356] Антитела против PD-1, известные в данной области, можно использовать в способах по настоящему раскрытию. Различные человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, раскрыты в патенте США 8008449. Было показано, что человеческие антитела против PD-1, раскрытые в патенте США 8008449, демонстрируют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) по существу не связываются с CD28, CTLA-4 или ICOS человека; (c) увеличивают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции лимфоцитов в смешанной культуре (MLR); (d) увеличивают продуцирование интерферона-гамма в анализе MLR; (e) увеличивают секрецию IL-2 в анализе MLR; (f) связываются с PD-1 человека и PD-1 яванского макака; (g) ингибируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулируют антигенспецифические ответные реакции памяти; (i) стимулируют ответные реакции антител; и (j) ингибируют рост опухолевых клеток *in vivo*. Антитела против PD-1, применимые в настоящем раскрытии, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и демонстрируют по меньшей мере одну, а в некоторых аспектах по меньшей мере пять из предшествующих характеристик.

[0357] Другие моноклональные антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, описаны, например, в патентах США 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, публикации США 2016/0272708, и РСТ публикациях 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, полное содержание каждой из которых включено посредством ссылки.

[0358] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, включают ниволумаб (также известный как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаб (Merck; также известный как KEYTRUDA®, ламбролизумаб и МК3475; 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; US 2016/0159905), BGB-A317 (Beigene; также известный как тислелизумаб; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), BI 754091 (Boehringer Ingelheim; см. Zettl M et al., *Cancer. Res.* (2018);78(13 Suppl):Abstract 4558), INCSHR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine; также 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, US 2018/0346569).

[0359] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и перекрестно конкурируют за связывание с человеческим PD-1 с любым антителом против PD-1, раскрытым в настоящем документе, например, ниволумаб (см., например, патенты США 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). В некоторых аспектах антитело против PD-1 связывает тот же

эпитоп, что и любое из антител против PD-1, описанных в настоящем документе, *например*, ниволумаб.

[0360] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека или связываются с той же эпитопной областью, что и любое антитело против PD-1, раскрытое в настоящем документе, *например*, ниволумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения людям эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные, или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получить и выделить способами, хорошо известными в данной области.

[0361] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0362] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибируют иммуносупрессивный эффект сигнального пути PD-1. В любой из композиций или способов, описанных в настоящем документе, «антитело» против PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с рецептором PD-1 и проявляет функциональные свойства, аналогичные свойствам целых антител в отношении ингибирования связывания лиганда и повышающего регулирования иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с человеческим PD-1.

[0363] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0364] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

[0365] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001,

PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0366] В некоторых аспектах антитело против PD-1 составляют для внутривенного введения.

[0367] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят внутривенно в течение примерно 30 минут.

[0368] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое антитело IgG4, ингибитор контрольных иммунных точек, воздействующих на PD-1 (S228P), которое избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя понижающее регулирование функций противоопухолевых Т-клеток (патент США 8008449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

[0369] В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе около 240 мг один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе около 240 мг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе около 360 мг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах ниволумаб вводят в фиксированной дозе около 480 мг один раз примерно каждые 4 недели.

[0370] В некоторых аспектах ниволумаб вводят внутривенно в дозе около 240 мг в течение около 30 минут в день 1 двухнедельного цикла.

[0371] В некоторых аспектах ниволумаб вводят внутривенно в дозе около 480 мг в течение около 30 минут в день 1 четырехнедельного цикла.

[0372] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14.

[0373] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:15; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:16; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:17; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи,

имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:18; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:19; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:20.

[0374] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющий последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0375] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющий последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0376] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают комбинацию релатлимаба и ниволумаба.

[0377] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14.

[0378] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные 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, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

[0379] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей,

имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:3 и 4, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

[0380] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно, и (b) антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0381] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:21 и 2, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

[0382] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 (S228P), направленное против рецептора клеточной поверхности человека PD-1. Пембролизумаб описан, например, в патентах США 8354509 и 8900587.

[0383] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе около 200 мг один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе около 200 мг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе около 400 мг один раз около каждые 6 недель. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в фиксированной дозе около 300 мг один раз примерно каждые 4-5 недель.

[0384] В некоторых аспектах пембролизумабу вводят внутривенно в дозе около 200 мг в день 1, затем один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят на протяжении до 35 циклов. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят внутривенно в дозе около 200 мг в течение около 30 минут в день 1 трехнедельного цикла на протяжении до 35 циклов.

[0385] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:79, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:80.

[0386] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:81; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:82; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:83; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:84; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:85; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:86.

[0387] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:79 и 80, соответственно.

[0388] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

[0389] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают комбинацию фавезелимаба и пембролизумаба. В некоторых аспектах 800 мг фавезелимаба и 200 мг пембролизумаба вводят внутривенно в день 1, затем один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах комбинацию фавезелимаба и пембролизумаба вводят на протяжении до 35 циклов. В некоторых аспектах 800 мг фавезелимаба и 200 мг пембролизумаба вводят внутривенно в течение около 30 минут в день 1 трехнедельного цикла на протяжении до 35 циклов.

[0390] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:69, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:70; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:79, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:80.

[0391] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области

тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:72 и SEQ ID NO:73, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные 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 вариабельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:82 и SEQ ID NO:83, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:85 и SEQ ID NO:86, соответственно.

[0392] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

[0393] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:67 и 68, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

[0394] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб (REGN2810). Цемиплимаб описан, например, в WO 2015/112800 и в патенте США 9987500.

[0395] В некоторых аспектах цемиплимаб вводят внутривенно в дозе около 3 мг/кг или около 350 мг один раз примерно каждые 3 недели.

[0396] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:35, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:36.

[0397] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:37; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:38; (c)

CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:39; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:40; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:41; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:42.

[0398] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:35 и 36, соответственно.

[0399] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:33 и 34, соответственно.

[0400] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают комбинацию фианлимаба и цемиплимаба.

[0401] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:25, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:26; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:35, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:36.

[0402] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28 и SEQ ID NO:29, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные 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, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 и SEQ ID NO:39, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 и SEQ ID NO: 42, соответственно.

[0403] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:25 и 26, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:35 и 36, соответственно.

[0404] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 23 и 24, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 33 и 34, соответственно.

[0405] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб (PDR001). Спартализумаб описан, например, в WO 2015/112900 и патенте США 9683048.

[0406] В некоторых аспектах спартализумаб вводят внутривенно в дозе около 300 мг один раз примерно каждые 3 недели или 400 мг один раз примерно каждые 4 недели.

[0407] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:60.

[0408] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1: (a) CDR1 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:61; (b) CDR2 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:62; (c) CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:63; (d) CDR1 переменной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:64; (e) CDR2 переменной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:65; и (f) CDR3 переменной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:66.

[0409] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее переменные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:59 и 60, соответственно.

[0410] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:57 и 58, соответственно.

[0411] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают комбинацию иерамилимаба и спартализумаба. В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе около 400 мг один раз примерно каждые три недели, а спартализумаб вводят внутривенно в дозе около 300 мг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе около 600 мг один раз примерно каждые четыре недели, а спартализумаб вводят внутривенно в дозе около 400 мг один раз примерно каждые 4 недели.

[0412] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:47, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:49; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:60.

[0413] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:48, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:50; и (b) антитело против PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:59, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:60.

[0414] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52 и SEQ ID NO:53, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные 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 вариабельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 63, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65 и SEQ ID NO:66, соответственно.

[0415] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 47 и 49, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:59 и 60, соответственно.

[0416] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 48 и 50, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:59 и 60, соответственно.

[0417] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 43 и 45, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0418] В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию включают: (a) антитело против LAG-3, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 44 и 46, соответственно, и (b) антитело против PD-1, содержащее тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно.

[0419] Антитело против LAG-3 и антитела против PD-1 можно вводить в любой из доз или комбинаций доз, описанных в настоящем документе.

[0420] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 80 мг.

[0421] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 160 мг.

[0422] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 360 мг.

[0423] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 480 мг.

[0424] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 720 мг.

[0425] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 800 мг.

[0426] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 960 мг.

[0427] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет около 200 мг.

[0428] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет около 240 мг.

[0429] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет около 360 мг.

[0430] В некоторых аспектах доза антитела против PD-1 составляет около 480 мг.

[0431] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 80 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 240 мг.

[0432] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 80 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 480 мг.

[0433] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 160 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 480 мг.

[0434] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 360 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 360 мг.

[0435] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 480 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 480 мг.

[0436] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 720 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 360 мг.

[0437] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 800 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 200 мг.

[0438] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 960 мг, а доза антитела против PD-1 составляет около 480 мг.

[0439] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 2 мг/кг, а доза антитела против PD-1 составляет около 6 мг/кг.

[0440] В некоторых аспектах доза антитела против LAG-3 составляет около 1 мг/кг, а доза антитела против PD-1 составляет около 6 мг/кг.

[0441] В настоящем документе предлагается способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной сНЛ, при этом способ включает введение субъекту: (a) около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (b) около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (c) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1 или (d) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и

домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.

[0442] В настоящем документе предлагается способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной сHL, при этом способ включает введение субъекту: (a) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или (b) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и где субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг, возраст менее чем около 12 лет, или и то, и другое.

[0443] В настоящем документе предлагается способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной NHL, при этом способ включает введение субъекту: (a) около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (b) около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1, (c) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или (d) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в

SEQ ID NO:14, и где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.

[0444] В настоящем документе предлагается способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, при этом способ включает введение субъекту: (а) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1 или (б) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и где субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг, возраст менее чем около 12 лет, или и то, и другое.

[0445] В некоторых аспектах (а) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:6. NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные 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, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16 и SEQ ID NO:17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

[0446] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

[0447] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0448] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:11 и 12, соответственно.

[0449] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят примерно один раз каждые четыре недели. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят в день 1 каждого четырехнедельного цикла.

[0450] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят внутривенно в течение примерно 30 минут.

[0451] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят внутривенно в течение примерно 30 минут.

[0452] В некоторых аспектах фармацевтическую композицию, содержащую антитело против LAG-3 и антитело против PD-1, вводят внутривенно в течение примерно 30 минут.

II.B.1.a.ii. Антитела против PD-L1

[0453] Антитела против PD-L1, известные в данной области, можно использовать в способах по настоящему раскрытию. Примеры антител против PD-L1, применимых в композициях и способах по настоящему раскрытию, включают антитела, раскрытые в патенте США 9580507. Было продемонстрировано, что человеческие моноклональные антитела против PD-L1, раскрытые в патенте США 9580507, проявляют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-L1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее, как определено методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) увеличивают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции лимфоцитов в смешанной культуре (MLR); (c) увеличивают продуцирование интерферона-гамма в анализе MLR; (d) увеличивают секрецию IL-2 в анализе MLR; (e) стимулируют ответные реакции антител; и (f) меняет эффект регуляторных Т-клеток на эффекторные Т-клетки и/или дендритные клетки. Антитела против PD-L1, используемые в настоящем раскрытии, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-L1 и проявляют по меньшей мере одну, а в некоторых аспектах по меньшей мере пять из предшествующих характеристик.

[0454] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, 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; см. также 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. WO 2013/181634), 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., *напр.*, 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)).

[0455] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-L1 и перекрестно конкурируют за связывание с человеческим PD-L1 с любым антителом против PD-L1, раскрытым в настоящем документе, *например*, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 связывает тот же эпитоп, что и любое из антител против PD-L1, описанных в настоящем документе, *например*, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с PD-L1 человека или связываются с той же областью эпитопа, что и любое антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, *например*, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения людям эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные, или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получить и выделить способами, хорошо известными в данной области.

[0456] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0457] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, представляют собой антитела, которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1 и ингибируют иммуносупрессивный эффект сигнального пути PD-L1. В любой из композиций или способов, раскрытых в настоящем документе, «антитело» против PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с PD-L1

и проявляет функциональные свойства, аналогичные свойствам целых антител, в отношении ингибирования связывания рецептора и повышающего регулирования 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.

[0458] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 заменяется антителом против PD-L1 в любом из способов, описанных в настоящем документе.

[0459] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0460] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0461] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

[0462] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, СК-301, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0463] В некоторых аспектах антитело PD-L1 представляет собой атезолизумаб. Атезолизумаб представляет собой полностью гуманизованное моноклональное антитело IgG1 против PD-L1. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в виде фиксированной дозы около 800 мг один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в виде фиксированной дозы примерно 840 мг один раз примерно каждые 2 недели.

[0464] В некоторых аспектах атезолизумаб вводят внутривенно в дозе около 1200 мг в день 1 трехнедельного цикла.

[0465] В некоторых аспектах атезолизумаб вводят внутривенно в дозе около 1200 мг в день 1 трехнедельного цикла, и бевацизумаб вводят в дозе около 15 мг/кг в день 1 каждого цикла.

[0466] В некоторых аспектах антитело PD-L1 представляет собой дурвалумаб. Дурвалумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1-каппа против PD-L1. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе около 10 мг/кг один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе около 10

мг/кг один раз примерно каждые 2 недели на протяжении до 12 месяцев. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в виде фиксированной дозы около 800 мг/кг один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в виде фиксированной дозы около 1200 мг/кг один раз примерно каждые 3 недели.

[0467] В некоторых аспектах антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. Авелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1-лямбда против PD-L1. В некоторых аспектах авелумаб вводят в фиксированной дозе около 800 мг один раз примерно каждые 2 недели.

II.B.1.b. Ингибиторы CTLA-4

[0468] В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек, раскрытый в настоящем документе, представляет собой ингибитор CTLA-4. В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0469] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, связываются с CTLA-4 человека и нарушают взаимодействие CTLA-4 с рецептором В7 человека. Поскольку взаимодействие CTLA-4 с В7 передает сигнал, ведущий к инактивации Т-клеток, несущих рецептор CTLA-4, нарушение взаимодействия эффективно индуцирует, усиливает или продлевает активацию таких Т-клеток, тем самым индуцируя, усиливая или продлевая иммунный ответ.

[0470] Человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 с высокой аффинностью, раскрыты в патенте США 6984720. Другие моноклональные антитела против CTLA-4 описаны, например, в патентах США 5977318, 6051227, 6682736 и 7034121, и международных публикациях WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237 и WO 2000/037504, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Было продемонстрировано, что человеческие моноклональные антитела против CTLA-4, раскрытые в патенте США 6984720, проявляют одну или несколько из следующих характеристик: (а) специфически связываются с человеческим CTLA-4 с аффинностью связывания, отражаемой равновесной константой ассоциации (K_a), составляющей по меньшей мере около 10^7 M^{-1} , или около 10^9 M^{-1} , или от около 10^{10} M^{-1} до 10^{11} M^{-1} или выше, как определено с помощью анализа Biacore; (b) кинетическая константа ассоциации (k_a) составляет по меньшей мере около 10^3 , около 10^4 или около $10^5 \text{ м}^{-1} \text{ с}^{-1}$; (c) кинетическая константа диссоциации (k_d) составляет по меньшей мере около 10^3 , около 10^4 или около $10^5 \text{ м}^{-1} \text{ с}^{-1}$; и (d) ингибирует связывание CTLA-4 с В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86). Антитела против CTLA-4, применяемые в настоящем раскрытии,

включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с человеческим CTLA-4 и проявляют по меньшей мере одну, по меньшей мере две или по меньшей мере три из предыдущих характеристик.

[0471] Антитела против CTLA-4, которые можно применять в способах по настоящему раскрытию, включают ипилимумаб (также известный как YERVOY®, MDX-010, 10D1; см. патент США 6984720), MK-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)).

[0472] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 специфически связывается с человеческим CTLA-4 и перекрестно конкурирует за связывание с человеческим CTLA-4 с любым антителом против CTLA-4, раскрытым в настоящем документе, *например*, ипилимумабом и/или тремелимумабом. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 связывает тот же эпитоп, что и любое из антител против CTLA-4, описанных в настоящем документе, *например*, ипилимумаб и/или тремелимумаб.

[0473] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с CTLA-4 человека или связываются с той же эпитопной областью, что и любое антитело против CTLA-4, раскрытое в настоящем документе, *например*, ипилимумаб и/или тремелимумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения людям эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные, или человеческие антитела.

[0474] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах по настоящему раскрытию, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0475] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0476] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

[0477] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, МК-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0478] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует связывание CTLA-4 с его лигандами В7, тем самым стимулируя активацию Т-клеток. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе около 3 мг/кг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе около 10 мг/кг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в дозе около 10 мг/кг один раз примерно каждые 12 недель. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в виде четырех доз. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят в день 1 каждого цикла.

III. Фармацевтические композиции

[0479] Терапевтические агенты по настоящему раскрытию могут быть составлены в композицию, *например*, фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор, антитело и/или агент, как раскрыто в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие абсорбцию средства и т.п., которые являются физиологически совместимыми.

[0480] В некоторых аспектах носитель для композиции, содержащей ингибитор, антитело и/или агент, как описано в настоящем документе, подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (*например*, путем инъекции или инфузии). В некоторых аспектах носитель является пригодным для непарентерального, *например*, перорального введения. В некоторых аспектах подкожная инъекция основана на технологии доставки лекарственного средства ENHANZE® компании Halozyme Therapeutics (см. патент США 7767429, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки). ENHANZE® использует совместного составления антитела с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека (rHuPH20), снимающая традиционные ограничения объемов биологических препаратов и лекарственных средств, которые можно доставлять подкожно за счет внеклеточного матрикса (см. патент США 7767429). Фармацевтическая композиция по настоящему

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

[0481] Лечение продолжают до тех пор, пока не будет наблюдаться клиническая польза или до тех пор, пока не возникнет неприемлемая токсичность или прогрессирование заболевания. Дозировка и частота введения варьируются в зависимости от периода полувыведения ингибитора, антитела и/или агента у субъекта. В целом, человеческие антитела имеют самый длительный период полувыведения, за ними следуют гуманизированные антитела, химерные антитела и нечеловеческие антитела. Дозировка и частота введения могут варьироваться в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. При профилактическом применении относительно низкие дозы обычно вводят через относительно редкие интервалы в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение всю оставшуюся жизнь. При терапевтическом применении иногда требуется относительно высокая дозировка с относительно короткими интервалами до тех пор, пока прогрессирование заболевания не замедлится или не прекратится, и предпочтительно до тех пор, пока у пациента не появится частичное или полное улучшение симптомов заболевания. После этого пациенту может быть назначен профилактический режим.

[0482] Фактические уровни дозировок активных ингредиентов (*т.е.* ингибиторов, антител и/или агентов) в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут быть изменены таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи чрезмерно токсичным по отношению к пациенту. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от различных фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, способа введения, времени введения, скорости выведения конкретного применяемого соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретными применяемыми композициями, возраста, пола, массы, состояния, общего состояния здоровья и предыдущей истории болезни пациента, подлежащего лечению, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Композиция по настоящему изобретению может быть введена посредством одного или более путей введения с использованием одного или более способов, хорошо известных в данной области техники. Как будет понятно специалисту в данной области, путь и/или способ введения будет изменяться в зависимости от желаемых результатов.

[0483] В настоящем документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая антитело против LAG-3 и антитело против PD-1, как описано в настоящем документе, в любой из доз или комбинаций доз, описанных в настоящем документе.

[0484] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция предназначена для лечения субъекта-человека с гематологической злокачественной опухолью, как описано в настоящем документе.

[0485] В некоторых аспектах способ лечения субъекта-человека с гематологической злокачественной опухолью, как описано в настоящем документе, включает введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

[0486] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу релатлимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб.

[0487] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу фавезелимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0488] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу фианлимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб.

[0489] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит дозу иерамилимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб.

[0490] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет соотношение антитела против LAG-3 к антителу против PD-1, равное около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около 1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1.

[0491] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1, равное около 1:6.

[0492] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1, равное около 1:3.

[0493] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1, равное около 1:1.

[0494] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1, равное около 2:1.

[0495] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1, равное около 4:1.

[0496] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл, около 165 мг/мл, около 170 мг/мл, около 175 мг/мл, около 180 мг/мл, около 185 мг/мл, около 190 мг/мл, около 195 мг/мл, около 200 мг/мл, около 205 мг/мл, около 210 мг/мл, около 215 мг/мл, около 220 мг/мл, около 225 мг/мл, около 230 мг/мл, около 235 мг/мл, около 240 мг/мл, около 245 мг/мл, около 250 мг/мл, около 255 мг/мл, около 260 мг/мл, около 265 мг/мл, около 270 мг/мл, около 275 мг/мл, около 280 мг/мл, около 285 мг/мл, около 290 мг/мл, около 295 мг/мл, около 300 мг/мл, около 305 мг/мл, около 310 мг/мл, около 315 мг/мл, около 320 мг/мл, около 325 мг/мл, около 330 мг/мл, около 335 мг/мл, около 340 мг/мл, около 345 мг/мл, около 350 мг/мл, около 355 мг/мл, около 360 мг/мл.

мг/мл, около 365 мг/мл, около 370 мг/мл, около 375 мг/мл, около 380 мг/мл, около 385 мг/мл, около 390 мг/мл, около 395 мг/мл, около 400 мг/мл, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1010 мг, около 1020 мг, около 1030 мг, около 1040 мг, около 1050 мг, около 1060 мг, около 1070 мг, около 1080 мг, около 1090 мг, около 1100 мг, около 1110 мг, около 1120 мг, около 1130 мг, около 1140 мг, около 1150 мг, около 1160 мг, около 1170 мг, около 1180 мг, около 1190 мг, около 1200 мг, около 1210 мг, около 1220 мг, около 1230 мг, около 1240 мг, около 1250 мг, около 1260 мг, около 1270 мг, около 1280 мг, около 1290 мг, около 1300 мг, около 1310 мг, около 1320 мг, около 1330 мг, около 1340 мг, около 1350 мг, около 1360 мг, около 1370 мг, около 1380 мг, около 1390 мг, около 1400 мг, около 1410 мг, около 1420 мг, около 1430 мг, около 1440 мг, около 1450 мг, около 1460 мг, около 1470 мг, около 1480 мг, около 1490 мг, около 1500 мг, около 1510 мг, около 1520 мг, около 1530 мг, около 1540 мг, около 1550 мг, около 1560 мг, около 1570 мг, около 1580 мг, около 1590 мг, около 1600 мг, около 1610 мг, около 1620 мг, около 1630 мг, около 1640 мг, около 1650 мг, около 1660 мг, около 1670 мг, около 1680 мг, около 1690 мг, около 1700 мг, около 1710 мг, около 1720 мг, около 1730 мг, около 1740 мг, около 1750 мг, около 1760 мг, около 1770 мг или около 1780 мг.

[0497] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 25 мг/мл.

[0498] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 50 мг/мл.

[0499] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 150 мг/мл.

[0500] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 50 мг.

[0501] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 320 мг.

[0502] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 560 мг.

[0503] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 640 мг.

[0504] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 720 мг.

[0505] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 960 мг.

[0506] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 1000 мг.

[0507] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 1080 мг.

[0508] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в фармацевтической композиции составляет около 1440 мг.

[0509] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 10 мг/мл, около 12,5 мг/мл, около 15 мг/мл, около 17,5 мг/мл, около 20 мг/мл, около 22,5 мг/мл, около 25 мг/мл, около 27,5 мг/мл, около 30 мг/мл, около 32,5 мг/мл, около 35 мг/мл, около 37,5 мг/мл, около 40 мг/мл, около 42,5 мг/мл, около 45 мг/мл, около 47,5 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл, около 165 мг/мл, около 170 мг/мл, около 175 мг/мл, около 180 мг/мл, около 185 мг/мл, около 190 мг/мл, около 195 мг/мл, около 200 мг/мл, около 7 мг, около 21 мг, около 40 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 160 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 480 мг, около 500 мг, около 600 мг,

около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 960 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг или около 1300 мг антитела против LAG-3. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 12,5 мг/мл, около 15 мг/мл, около 17,5 мг/мл, около 20 мг/мл, около 22,5 мг/мл, около 25 мг/мл, около 27,5 мг/мл, около 30 мг/мл, около 32,5 мг/мл, около 35 мг/мл, около 37,5 мг/мл, около 40 мг/мл, около 42,5 мг/мл, около 45 мг/мл, около 47,5 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл, около 165 мг/мл, около 170 мг/мл, около 175 мг/мл, около 180 мг/мл, около 185 мг/мл, около 190 мг/мл, около 195 мг/мл, около 200 мг/мл, около 10 мг, около 40 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 240 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 400 мг или около 480 мг антитела против PD-1.

[0510] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 12,5 мг/мл антитела против LAG-3 и около 37,5 мг/мл антитела против PD-1.

[0511] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 20 мг/мл антитела против LAG-3 и около 5 мг/мл антитела против PD-1.

[0512] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 75 мг/мл антитела против LAG-3 и около 75 мг/мл антитела против PD-1.

[0513] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 100 мг/мл антитела против LAG-3 и около 50 мг/мл антитела против PD-1.

[0514] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 80 мг антитела против LAG-3 и около 240 мг антитела против PD-1.

[0515] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0516] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0517] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 360 мг антитела против LAG-3 и около 360 мг антитела против PD-1.

[0518] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 480 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0519] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 720 мг антитела против LAG-3 и около 360 мг антитела против PD-1.

[0520] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 800 мг антитела против LAG-3 и около 200 мг антитела против PD-1.

[0521] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 960 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0522] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит от около 5 мМ до около 50 мМ гистидина, от около 50 мМ до около 300 мМ сахарозы, от около 5 мкМ до около 1 мМ диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (DTPA) или этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и от около 0,001% до около 1% (масс./об.) полисорбата или полоксамера (*например*, полисорбата 80 (PS80), полисорбата 20 (PS20), полоксамера 188 (PX188) или любой их комбинации).

[0523] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ гистидина, около 250 мМ сахарозы, около 50 мкМ DTPA и 0,05% PS80.

[0524] В некоторых аспектах pH фармацевтической композиции составляет от около 5 до около 6,5. В некоторых аспектах pH составляет от около 5,3 до около 6,3. В некоторых аспектах pH составляет 5,8. В некоторых аспектах pH составляет 5,7.

[0525] В настоящем документе предлагается флакон, шприц или пакет для внутривенного введения, содержащий фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых аспектах раскрытие включает автоинъектор, содержащий фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе.

[0526] В некоторых аспектах флакон содержит фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, и флакон дополнительно содержит пробку и уплотнение. В некоторых аспектах общий объем флакона составляет около 5 мл, около 6 мл, около 7 мл, около 8 мл, около 9 мл, около 10 мл, около 11 мл, около 12 мл, около 13 мл, около 14 мл, около 15 мл, около 16 мл, около 17 мл, около 18 мл, около 19 мл или около 20 мл.

IV. Наборы

[0527] Также в объем настоящего изобретения входят наборы для лечения субъекта-человека с гематологической злокачественной опухолью, содержащие любые из антител, терапевтических агентов и/или противораковых методов лечения, описанных в настоящем документе.

[0528] Наборы обычно включают этикетку с указанием предполагаемого использования содержимого набора и инструкции по применению. Термин «этикетка» включает в себя любые письменные или записанные материалы, поставляемые в комплекте или вместе с ним, или иным образом сопровождающие комплект.

[0529] В настоящем документе предлагается набор для лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, содержащий: (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 субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью.

[0530] Антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 могут быть предоставлены в любой из доз или комбинаций доз, описанных в настоящем документе.

[0531] В некоторых аспектах набор содержит дозу релатлимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб.

[0532] В некоторых аспектах набор содержит дозу фавезелимаба и дозу антитела против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0533] В некоторых аспектах набор содержит фианлимаб и антитело против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб.

[0534] В некоторых аспектах набор содержит иерамилимаб и антитело против PD-1, как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб или спартализумаб. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб.

[0535] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около 1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1.

[0536] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 около 1:6.

[0537] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 около 1:3.

[0538] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 около 1:1.

[0539] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 около 2:1.

[0540] В некоторых аспектах набор имеет соотношение антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 около 4:1.

[0541] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг /мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл, около 165 мг/мл, около 170 мг/мл, около 175 мг/мл, около 180 мг/мл, около 185 мг/мл, около 190 мг/мл, около 195 мг/мл, около 200 мг/мл, около 205 мг/мл, около 210 мг/мл, около 215 мг/мл, около 220 мг/мл, около 225 мг/мл, около 230 мг/мл, около 235 мг/мл, около 240 мг/мл, около 245 мг /мл, около 250 мг/мл, около 255 мг/мл, около 260 мг/мл, около 265 мг/мл, около 270 мг/мл, около 275 мг/мл, около 280 мг/мл, около 285 мг/мл, около 290 мг/мл, около 295 мг/мл, около 300 мг/мл, около 305 мг/мл, около 310 мг/мл, около 315 мг/мл, около 320 мг/мл, около 325 мг/мл, около 330 мг/мл, около 335 мг/мл, около 340 мг/мл, около 345 мг/мл, около 350 мг/мл, около 355 мг/мл, около 360 мг/мл, около 365 мг/мл, около 370 мг /мл, около 375 мг/мл, около 380 мг/мл, около 385 мг/мл, около 390 мг/мл, около 395 мг/мл, около 400 мг/мл, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг , около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг,

около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1010 мг, около 1020 мг, около 1030 мг, около 1040 мг, около 1050 мг, около 1060 мг, около 1070 мг, около 1080 мг, около 1090 мг, около 1100 мг, около 1110 мг, около 1120 мг, около 1130 мг, около 1140 мг, около 1150 мг, около 1160 мг, около 1170 мг, около 1180 мг, около 1190 мг, около 1200 мг, около 1210 мг, около 1220 мг, около 1230 мг, около 1240 мг, около 1250 мг, около 1260 мг, около 1270 мг, около 1280 мг, около 1290 мг, около 1300 мг, около 1310 мг, около 1320 мг, около 1330 мг, около 1340 мг, около 1350 мг, около 1360 мг, около 1370 мг, около 1380 мг, около 1390 мг, около 1400 мг, около 1410 мг, около 1420 мг, около 1430 мг, около 1440 мг, около 1450 мг, около 1460 мг, около 1470 мг, около 1480 мг, около 1490 мг, около 1500 мг, около 1510 мг, около 1520 мг, около 1530 мг, около 1540 мг, около 1550 мг, около 1560 мг, около 1570 мг, около 1580 мг, около 1590 мг, около 1600 мг, около 1610 мг, около 1620 мг, около 1630 мг, около 1640 мг, около 1650 мг, около 1660 мг, около 1670 мг, около 1680 мг, около 1690 мг, около 1700 мг, около 1710 мг, около 1720 мг, около 1730 мг, около 1740 мг, около 1750 мг, около 1760 мг, около 1770 мг или около 1780 мг.

[0542] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 25 мг/мл.

[0543] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 50 мг/мл.

[0544] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 150 мг/мл.

[0545] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 50 мг.

[0546] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 320 мг.

[0547] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 560 мг.

[0548] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 640 мг.

[0549] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 720 мг.

[0550] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 960 мг.

[0551] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 1000 мг.

[0552] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 1080 мг.

[0553] В некоторых аспектах общее количество антител против LAG-3 и против PD-1 в наборе составляет около 1440 мг.

[0554] В некоторых аспектах набор содержит около 10 мг/мл, около 12,5 мг/мл, около 15 мг/мл, около 17,5 мг/мл, около 20 мг/мл, около 22,5 мг/мл, около 25 мг/мл, около 27,5 мг/мл, около 30 мг/мл, около 32,5 мг/мл, около 35 мг/мл, около 37,5 мг/мл, около 40 мг/мл, около 42,5 мг/мл, около 45 мг/мл, около 47,5 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл, около 165 мг/мл, около 170 мг/мл, около 175 мг/мл, около 180 мг/мл, около 185 мг/мл, около 190 мг/мл, около 195 мг/мл, около 200 мг/мл, около 7 мг, около 21 мг, около 40 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 160 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 480 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 960 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг или около 1300 мг антитела против LAG-3. В некоторых аспектах набор содержит около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 12,5 мг/мл, около 15 мг/мл, около 17,5 мг/мл, около 20 мг/мл, около 22,5 мг/мл, около 25 мг/мл, около 27,5 мг/мл, около 30 мг/мл, около 32,5 мг/мл, около 35 мг/мл, около 37,5 мг/мл, около 40 мг/мл, около 42,5 мг/мл, около 45 мг/мл, около 47,5 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл, около 165 мг/мл, около 170

мг/мл, около 175 мг/мл, около 180 мг/мл, около 185 мг/мл, около 190 мг/мл, около 195 мг/мл, около 200 мг/мл, около 10 мг, около 40 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 240 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 400 мг или около 480 мг антитела против PD-1.

[0555] В некоторых аспектах набору содержит около 12,5 мг/мл антитела против LAG-3 и около 37,5 мг/мл антитела против PD-1.

[0556] В некоторых аспектах набору содержит около 20 мг/мл антитела против LAG-3 и около 5 мг/мл антитела против PD-1.

[0557] В некоторых аспектах набор содержит около 75 мг/мл антитела против LAG-3 и около 75 мг/мл антитела против PD-1.

[0558] В некоторых аспектах набор содержит около 100 мг/мл антитела против LAG-3 и около 50 мг/мл антитела против PD-1.

[0559] В некоторых аспектах набор содержит около 80 мг антитела против LAG-3 и около 240 мг антитела против PD-1.

[0560] В некоторых аспектах набор содержит около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0561] В некоторых аспектах набор содержит около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0562] В некоторых аспектах набор содержит около 360 мг антитела против LAG-3 и около 360 мг антитела против PD-1.

[0563] В некоторых аспектах набор содержит около 480 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0564] В некоторых аспектах набор содержит около 720 мг антитела против LAG-3 и около 360 мг антитела против PD-1.

[0565] В некоторых аспектах набор содержит около 800 мг антитела против LAG-3 и около 200 мг антитела против PD-1.

[0566] В некоторых аспектах набор содержит около 960 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1.

[0567] В некоторых аспектах антитела против LAG-3 и против PD-1 упакованы вместе в единую стандартную дозированную форму.

[0568] В некоторых аспектах антитела против LAG-3 и против PD-1 упакованы в виде отдельных стандартных дозированных форм.

[0569] В некоторых аспектах около 40 мг антитела против LAG-3 содержится в единичной дозированной форме.

[0587] В некоторых аспектах около 40 мг антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0588] В некоторых аспектах около 100 мг антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0589] В некоторых аспектах около 200 мг антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0590] В некоторых аспектах около 240 мг антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0591] В некоторых аспектах около 360 мг антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0592] В некоторых аспектах около 480 мг антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0593] В некоторых аспектах около 5 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0594] В некоторых аспектах около 5 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0595] В некоторых аспектах около 37,5 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0596] В некоторых аспектах около 50 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0597] В некоторых аспектах около 75 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0598] В некоторых аспектах около 100 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0599] В некоторых аспектах около 175 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0600] В некоторых аспектах около 200 мг/мл антитела против PD-1 содержится в единичной дозированной форме.

[0601] В некоторых аспектах единичная дозированная форма содержит от около 5 мМ до около 50 мМ гистидина, от около 50 мМ до около 300 мМ сахарозы, от около 5 мкМ до около 1 мМ диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (DTPA) или этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и от около 0,001% до около 1% (масс./об.) полисорбата или поллоксамера (*например*, полисорбата 80 (PS80), полисорбата 20 (PS20), поллоксамера 188 (PX188) или любой их комбинации).

[0602] В некоторых аспектах единичная дозированная форма содержит около 20 мМ гистидина, около 250 мМ сахарозы, около 50 мкМ DTPA и 0,05% PS80.

[0603] В некоторых аспектах единичная дозированная форма имеет рН от около 5 до около 6,5. В некоторых аспектах рН составляет от около 5,3 до около 6,3. В некоторых аспектах рН составляет 5,8. В некоторых аспектах рН составляет 5,7.

[0604] В некоторых аспектах единичная дозированная форма представляющей собой флакон, шприц или пакет для внутривенного введения. В некоторых аспектах единичная дозированная форма представляет собой автоинжектор. В некоторых аспектах единичная дозированная форма представляет собой флакон, содержащий пробку и уплотнитель. В некоторых аспектах общий объем флакона составляет около 5 мл, около 6 мл, около 7 мл, около 8 мл, около 9 мл, около 10 мл, около 11 мл, около 12 мл, около 13 мл, около 14 мл, около 15 мл, около 16 мл, около 17 мл, около 18 мл, около 19 мл или около 20 мл.

[0605] В некоторых аспектах набор содержит инструкции по введению антитела против LAG-3 и/или антитела против PD-1 внутривенно в течение примерно 30 минут.

[0606] Все ссылки, цитированные выше, а также все ссылки, цитированные в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0607] Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Комбинация антител против LAG-3 и против PD-1 для лечения гематологической злокачественной опухоли

[0608] В открытом клиническом исследовании будет проведена оценка безопасности и переносимости комбинации релатлимаба и ниволумаба у участников, имеющих рецидивирующую или рефрактерную (R/R) классическую лимфому Ходжкина (сНЛ), или неходжкинскую лимфому R/R (NHL). Исследование будет проведено в двух частях. В части А будет охарактеризована безопасность, переносимость и фармакокинетика релатлимаба плюс ниволумаб у педиатрических участников моложе 18 лет с R/R сНЛ или R/R NHL, и определена максимально переносимая доза (MTD) или рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D). Часть А будет включать когорту введения фиксированной дозы (AF) для участников ≥ 12 лет и массой тела ≥ 40 кг, и когорту введения дозы, рассчитанной на основе массы тела (AW), для участников < 12 лет

и/или массой тела < 40 кг. Часть В будет включать расширенную когорту для оценки предварительной эффективности релатлимаба плюс ниволумаб на основе RP2D из части А у участников в возрасте 30 лет или менее с R/R сНЛ (когорта 1), и исследовательскую когорту, в которой будет оцениваться эффективность релатлимаба плюс ниволумаба у участников с R/R NHL (когорта 2).

Критерии включения/исключения участников

[0609] В исследование будут включены участники мужского и женского пола в возрасте менее 18 лет (часть А) и в возрасте 30 лет или менее (часть В) с подтвержденной результатами патоморфологического исследования R/R сНЛ высокого риска или R/R NHL высокого риска после неудачи или отсутствия ответа на терапию первой линии и до проведения высокодозной химиотерапии (HDCT)/аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT).

[0610] Допустимые стадии сНЛ включают IIВ с массивной лимфаденопатией, IIIА с Е-поражениями с массивной лимфаденопатией или без нее, IIIВ и IV, где Е-поражения определяются как локализованное вовлечение экстралимфатической ткани (путем непрерывного роста из вовлеченного лимфатического узла или в близком анатомическом отношении к нему), поддающееся лечению облучением. Высокий риск сНЛ для данного исследования определяется следующими отличительными признаками: ранний рецидив, экстранодальное заболевание или В-симптомы при рецидиве, распространенный патологический процесс, где лучевая терапия была противопоказана при рецидиве и/или рецидиве в поле предшествующего облучения.

[0611] Допустимые стадии NHL включают стадию III или стадию IV согласно классификации Лугано 2014 г. NHL включает, но без ограничения, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и первичную медиастинальную В-клеточную лимфому. Высокий риск NHL в данном исследовании определяется баллом ≥ 2 по шкале скорректированного по возрасту Международного прогностического индекса (sAAPI) для терапии второй линии, согласно которой начисляется по 1 баллу за индекс общего состояния по шкале Карновского <80%, повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке и стадию заболевания III/IV.

[0612] Как для сНЛ, так и для NHL, рецидивирующее (или повторно возникающее) заболевание определяется как достижение полного ответа (CR) на предшествующую терапию, но затем прогрессирование через три месяца или более после завершения этой терапии, в то время как рефрактерное заболевание определяется как никогда не

достигающее полного ответа (CR) на предшествующую терапию или достигающее CR, но затем прогрессирующее в течение трех месяцев после завершения этой терапии.

[0613] Участники будут иметь поддающееся измерению или оценке заболевание на основе критериев Классификации Лугано 2014 г., и позитронной эмиссионной томографии с повышенным поглощением [18F]фтордезоксиглюкозы (FDG-PET) и двумерного измеримого заболевания размером по меньшей мере 1,5 см по самой длинной оси, документально подтвержденного рентгенографическим методом (*например*, компьютерная томография (СТ) с контрастным усилением).

[0614] Баллы по шкале Lansky и Карновского для участников ≤ 16 лет > 16 лет, соответственно, будут оцениваться в течение 2 недель после включения и должны составлять ≥ 60 . Участники, которые не могут ходить из-за неврологического дефицита, но находятся в инвалидной коляске, будут считаться амбулаторными для целей оценки общего состояния.

[0615] Участники должны были достичь значительного выздоровления (*т.е.* \leq стадия 1 или отсутствие текущих проблем, связанных с безопасностью) после предшествующей терапии.

[0616] Фиксированный формалином и залитый в парафин блок ткани или минимум 20 неокрашенных срезов опухолевой ткани, полученной при толстоигольной биопсии, пункционной биопсии, эксцизионной биопсии или операционный препарат, полученный во время скрининга или до назначения лечения в течение 3 месяцев с момента включения в исследование без проведения какого-либо интервенционного системного противоракового лечения в период между моментом обнаружения и включением в исследование).

[0617] Ключевые критерии исключения будут представлять собой следующие: (1) предшествующее лечение антителом против CTLA-4 или любым другим антителом или лекарственным средством, специфически воздействующим на пути костимуляции Т-клеток или пути контрольных точек, за исключением анти-PD-1 или анти-PD-L1 таргетных терапий; (2) предшествующее лечение LAG-3-таргетными агентами; (3) участники с предшествующей HDCT/ASCT; (4) участники с историей аллогенной трансплантации костного мозга и с активной реакцией «трансплантат против хозяина» (GVHD) и предшествующей историей GVHD > 2 стадии; (5) участники с клинически значимыми системными заболеваниями, не связанными с раком, которые по мнению исследователей могут поставить под угрозу способность участника переносить исследуемое лечение; и (6) участники с аутоиммунным заболеванием.

Часть А

[0618] Педиатрические участники в возрасте менее 18 лет с R/R cHL или R/R NHL будут набраны и разделены на когорты с введением фиксированной дозы (AF) или дозы, рассчитанной на основе массы тела (AW).

[0619] Когорта AF: До 6 участников в возрасте от ≥ 12 до < 18 лет и с массой тела по меньшей мере 40 кг будут получать фиксированную дозу 160 мг релатлимаба (BMS-986016) и 480 мг ниволумаба (BMS-936558) внутривенно (IV) каждые 4 недели (Q4W) (*m.e.* A1F). Если начальная доза окажется непереносимой, то доза релатлимаба будет снижена до 80 мг в комбинации с 480 мг ниволумаба IV Q4W (*m.e.* A2F).

[0620] Когорта AW: До 6 участников в возрасте менее 12 лет и/или массой тела менее 40 кг будут получать дозу, рассчитанную на основе массы тела, от 2 мг/кг релатлимаба до максимальной дозы 160 мг, и от 6 мг/кг ниволумаба до максимальной дозы 480 мг IV Q4W (*m.e.*, A1W). Если начальная доза окажется непереносимой, то доза релатлимаба будет снижена до 1 мг/кг в комбинации с 6 мг/кг ниволумаба IV Q4W (*m.e.*, A2W).

[0621] Релатлимаб будет смешан с ниволумабом в одном пакете для инфузии и введение будет осуществляться совместно внутривенно в течение приблизительно 30 минут в указанных дозах в каждой когорте.

[0622] Набор в две когорты дозирования (A1F и A1W) будет инициирован параллельно. Оценки безопасности и фармакокинетики в двух когортах дозирования будут проводиться одновременно и независимо друг от друга.

[0623] В целях принятия решений, касающихся любых снижений дозы, значения дозолIMITирующей токсичности (DLT) будут определяться на основании частоты случаев возникновения, интенсивности и продолжительности нежелательных явлений (AE), для которых не выявлена четкая альтернативная причина. Период оценки DLT будет начинаться в день 1 цикла 1 и закончится в день 28 (4-недельный период). Тяжесть AE будет классифицироваться в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (CTCAE) версии 5.0 Национального института рака (NCI).

[0624] Поскольку группы дозирования являются независимыми, их будут оценивать на значения DLT по-отдельности. Если дозирование в одной когорте должно быть снижено или остановлено вследствие DLT, другая когорта будет продолжать дозирование, как указано. Если DLT наблюдается у 2 или более участников в когорте,

доза для этой группы будет снижена, как указано выше, и дополнительные 6 участников будут подвергнуты оценке на токсичность и воздействие, на еще ≥ 2 DLT.

[0625] Если уровни доз A1F и A2F являются непереносимыми, включение в когорту AF будет прекращено. Дополнительные участники в возрасте 12 лет и выше, и массой тела по меньшей мере менее 40 кг будут набраны на получение A2W в когорту дозирования на основе массы тела и, если дозирование окажется переносимым, A2W будет заявлено как RP2D для этих участников. Параллельно будет продолжен набор и оценка участников в возрасте < 12 лет и/или массой тела < 40 кг.

[0626] Если DLT не наблюдаются, минимум 6 участников будут включены в A1F и A1W, соответственно.

Часть В

[0627] В части В исследования будет оцениваться эффективность релатлимаба и ниволумаба при их RP2D/MTD из части А у педиатрических участников с R/R cHL высокого риска (когорта 1) и в когорте R/R NHL высокого риска (когорта 2). Участники в части А будут засчитаны для целей набора в часть В, если они будут получать ту же дозу, выбранную для части В.

[0628] Будут набраны участники мужского и женского пола с R/R cHL (когорта 1) или NHL (когорта 2) в возрасте 30 лет или менее.

[0629] Приблизительно 40 участников с cHL, у которых можно провести оценку ответа на лечение, будут набраны в когорту 1. Предварительную эффективность в лечении cHL будут оценивать с использованием расчетной скорости полного метаболического ответа (CMR) и точного двустороннего 90% доверительного интервала (CI) у 40 участников, у которых можно провести оценку ответа на лечение. Также будет проведен ретроспективный анализ ответа по экспрессии LAG-3 для оценки корреляции между экспрессией LAG-3 и CMR.

[0630] Оценка поисковых показателей эффективности лечения NHL в когорте 2 с использованием скорости CMR будет основана на модифицированной двухэтапной схеме Саймона. Десять участников, у которых можно провести оценку ответа на лечение, будут набраны на этапе 1. Если на этапе 1 наблюдается менее 2/10 ответов, дальнейший набор в когорту 2 будет закрыт. Если на этапе 1 наблюдается по меньшей мере 2 ответа, ретроспективный анализ экспрессии LAG-3 и ее корреляция с клиническим ответом среди первых 10 участников, у которых можно провести оценку ответа на лечение, позволит в дальнейшем набрать дополнительное количество участников с NHL на этап 2.

[0631] Участники в любой переносимой схеме дозирования в части А и любые дополнительные участники в части В будут получать лечение до PMD, смерти, неприемлемой токсичности, ухудшения симптомов, решения исследователя о прекращении лечения (*например*, из-за CMR, позволяющего участникам перейти на HDCT/ASCT), решения участника прекратить лечение или отозвать согласие, потери связи с участником для последующего наблюдения, до завершения исследования или в течение максимум 2 лет лечения, в зависимости от того, что наступит раньше.

[0632] Для оценки эффективности в частях А и В визуализация и критерии ответа будут основаны на пересмотренных рекомендациях Международной рабочей группы по лимфомам (International Lymphoma Working Group) для злокачественных лимфом. Оценка первичного ответа будет проводиться с использованием Классификации Лугано 2014 года. Результаты общей частоты ответов (ORR) будут суммированы с использованием таблиц частот вместе с 95% CI. Распределение времени до события (*например*, выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность ответа (DOR) и продолжительность CMR [DoCMR]) и показатели в фиксированные моменты времени (*например*, показатель PFS через 12 месяцев) будут оцениваться с использованием метода Каплана-Мейера (К-М) или получены с его помощью, в зависимости от ситуации. Данные общей выживаемости (OS) будут анализироваться аналогично анализу данных PFS.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

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

QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPS
LKSrvTLsLDTSKnfSLKLRsvTAADTAVYYCAFGYSdYeyNWfDPWgQGTLVTVSSASTK
GpSVfPLAPcSRSTSEStAAlgCLvKdYfPEpVTVsWnSGALtSGVHTfPavLQSSGLySLs
SVVTVPSSSLGtKYTCnVDhKPSnTKvDKRvESkyGPPcPPcPapeFLGGpSVfLFPPKPK
DTLmISrTPEVtCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVhNAKtKPREEQFNStYRVVSVLTVLH
QDwLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKtISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKtTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARF
SGSGSGTDFTLTISsLEPEdFAVYYCQQRsNWPLtFGQGTNLEIKRtVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVvCLLNNfYPREAKVQWkVDNALQSGNSQESVTEQDSKdstYSLsSTLTlLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPS
LKS RVTLSDLT SKNQFSLKLR SVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLLVTVSS

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIK

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

DYYWN

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

EINHRGSTNSNPSLKS

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

GYSDYEYNWFDP

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

RASQSISSYLA

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

DASNRAT

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

QQRSNWPLT

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

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYAD
SVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
LSLGLGK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVCLLNFPYQDQKQVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVTVSS

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

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

NSGMH

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

VIWYDGSKRYYADSVKG

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

NDDY

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

RASQSVSSYLA

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

DASNRAT

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

QQSSNWPRT

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

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPS
LKSrvTLsLDTSKNQfSLKLRsvTAADTAVYYCAFgSYDYEYNwFDPwGQGTlVTVSSASTK
GpSVfPLAPCSrSTSEStAALGCLVkdYfPEpVTVSwNSGALtSGVHTfPAVLQSSGLYSLs
SVVTVpSSSLGtKYtCNVDHKpSNTKvDKrVESKYgPPcPPcPAPEfLGGpSVfLFPpKPK
DTLMIsrTPEVtCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNStYrVVSvLTVLH
QDwLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKtISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKtTPPVLDSdGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVfSCSVmHEALHN
HYtQKSLSLSLG

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

MWEAQfLGLLFLQPLwVAPVKPLQPGAeVpVvWAQEGAPaQLPCsPTIPLQDLSLLRRAGVT
WQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWgPRPRRYTVLSVgPGGLRSgRLPLQPRVQLDE
RGRQRGDFSLwLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALScRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVI
LNCSfSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPhHHLAESfLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDG
FNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRsFLTAKWTPPGGPDLLVT
GDNGDfTLrLEDVSQAQAGTYtCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKsFGSPGSLGKLLCEVT
PVSGQERfVWSSLDTPSQRsFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYfTELSSPG
AQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLsLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRfSALEQGIHPPQAQ
SKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

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

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLScVASGfTFSSYGMHwVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYY
ADSVKGRfTISRDNskNTQYLQMNslRAEDTAVYYCAsVATSGDFDYYGMDVWGQGTtVT
VSSASTKGPsvfPLAPCSrSTSEStAALGCLVkdYfPEpVTVSwNSGALtSGVHTfPAVL
QSSGLYSLSSVTVpSSSLGtKYtCNVDHKpSNTKvDKrVESKYgPPcPPcPAPPVAGP
SVfLFPpKPKDTLMIsrTPEVtCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNs
TYrVVSvLTVLHQDwLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKtISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKtTPPVLDSdGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVfSCSVmHEALHNHYtQKSLSLSLGK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERTTLScRASQRISTYLAWYQqKPGQAPRLLIYDASKRATGIPA
RFSGSGSGTgFTLTlISSLEPEDfAVYYCQQRsNWPLTFGGGtKVEIKRTVAAPSVFIFFP
SDEQLKSGTASVCLLNfYfPReAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKdSTYSLSSTLT
LSKADYEkHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLScVASGfTFSSYGMHwVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYY
ADSVKGRfTISRDNskNTQYLQMNslRAEDTAVYYCAsVATSGDFDYYGMDVWGQGTtVT
VSS

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

EIVLTQSPATLSLSPGERTTTLSCRASQRISTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPA
RFSGSGSGTGFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK

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

GFTFSSYG

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

IWYDGSNK

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

ASVATSGDFDYGMVDV

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

QRISTY

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

DAS

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

QQRSNWPLT

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

EVQLLESQGGVLRVQPGGSLRLSQAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYF
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLKGEDTAVYYCVKWNIIYFDYWGQGLTVTVSSAST
KGPSVFFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

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

DIQMTQSPSSLSASVGDSTITITCRASLSINTFLNWIYQQKPKAPNLLIYAASSLHGGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIRTLPEDFATYYCQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

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

EVQLLESGGVTLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYF
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWNIIYFDYWGQGLTVTVSS

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

DIQMTQSPSSLSASVGDSTITITCRASLSINTFLNWIYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPS
RFGSGSGTDFTLTITRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFR

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

GFTFSNFG

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

ISGGGRDT

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

VKWNIIYFDY

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

LSINTF

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

AAS

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

QQSSNTPFT

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
ADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGT
TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQ
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLG

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
ADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGT
VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQ
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
RFGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
RFGSGGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
ADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGT
VTVSS

SEQ ID NO:48 Аминокислотная последовательность вариательной области тяжелой цепи (VH); Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
ADDFKGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGT
VTVSS

SEQ ID NO:49 Аминокислотная последовательность вариательной области легкой цепи (VL); Анти-LAG-3 mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
RFGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVEIK

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP

RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK

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

NYGMN

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

WINTDTGEPTYADDFKG

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

NPPYYYGTNNAEAMDY

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

SSSQDISNYLN

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

YTSTLHL

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

QQYYNLPWT

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

EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYFTFTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQTTVTVSSAST
KGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDVSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

EIVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSEGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

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

TYWMH

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

NIYPGTGGSNFDEKFKN

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

WTTGTGAY

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

KSSQSLLDSEGNQKNFLT

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

WASTRES

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

QNDYSYPYT

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

QMQLVQSGPEVKKPGTQSVKVSCKASGYTFDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIY
AQKFQERVITITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSA
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSFLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:68 Аминокислотная последовательность легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLES
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLYS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:69 Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи (VH); Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

QMQLVQSGPEVKKPGTSSVSKVSCKASGYTFDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIY
AQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:70 Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи (VL); Анти-LAG-3 Anti-LAG-3 mAb (МК4280)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLES
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:71 Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

DYNVD

SEQ ID NO:72 Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

DINPNDGGTIYAQKFQE

SEQ ID NO:73 Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

NYRWFGAMDH

SEQ ID NO:74 Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

KASQSLDYEGDSDMN

SEQ ID NO:75 Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи; Анти-LAG-3 mAb (МК4280)

GASNLES

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

QQSTEDPRT

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

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF
NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT T V T V S S
ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA S Y L E S
GVPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF
NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT T V T V S S

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA S Y L E S
GVPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK

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

NYYMY

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

GINPSNGGTNFNEKFKN

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

RDYRFDMGFDY

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

RASKGVSTSGYSYLH

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

LASYLES

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

QHSRDLPLT

Формула изобретения

1. Способ лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, включающий введение субъекту антагониста гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3), где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.
2. Способ лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способ включает введение субъекту антагониста LAG-3, где субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг.
3. Способ по п. 1 или 2, где субъект имеет возраст менее чем около 30 лет.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где субъект имеет возраст менее чем около 18 лет.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где субъект имеет возраст более чем около 16 лет, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского, равный 60 или более.
6. Способ лечения субъекта-человека, страдающего гематологической злокачественной опухолью, при этом способ включает введение субъекту антагониста LAG-3, где субъект имеет возраст менее чем около 12 лет.
7. Способ по любому из пп. 1-4, где субъект имеет возраст около 16 лет или менее.
8. Способ по п. 6 или 7, где субъект имеет балл по шкале Лански, равный 60 или более.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где способ представляет собой терапию первой линии.
10. Способ по любому из пп. 1-8, где способ представляет собой терапию второй линии.
11. Способ по любому из пп. 1-8, где способ представляет собой терапию третьей линии.

12. Способ по п. 10 или 11, где у субъекта наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где субъект не подвергался предшествующей иммуноонкологической терапии, субъект не подвергался предшествующей иммуноонкологической терапии гематологической злокачественной опухоли, или гематологическая злокачественная опухоль не подвергалась предшествующей иммуноонкологической терапии.
14. Способ по любому из пп. 1-13, где антагонист LAG-3 вводят перед высокодозной химиотерапией, трансплантацией аутологичных стволовых клеток или их комбинацией.
15. Способ по любому из пп. 1-14, где субъект не подвергался предшествующей высокодозной химиотерапии, трансплантации аутологичных стволовых клеток или их комбинации.
16. Способ по любому из пп. 1-15, где гематологическая злокачественная опухоль является рецидивирующей или рефрактерной.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где гематологическая злокачественная опухоль является метастатической.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому или миелому.
19. Способ по пп. 1-18, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Ходжкина.
20. Способ по п. 19, где лимфома Ходжкина представляет собой узловую лимфому Ходжкина с преобладанием лимфоцитов.

21. Способ по п. 19, где лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина.

22. Способ по п. 21, где классическая лимфома Ходжкина представляет собой рецидивирующую или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина, характеризующуюся ранним рецидивом, В-симптомами при рецидиве, распространенным патологическим процессом в противопоказанном поле лучевой терапии, рецидивом в предшествующем поле лучевой терапии или их комбинацией.

23. Способ по п. 21 или 22, где классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию IIВ с массивной лимфаденопатией, IIIА с Е-поражениями с массивной лимфаденопатией или без нее, IIIВ или IV.

24. Способ по любому из пп. 1-18, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

25. Способ по п. 24, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, лимфобластную лимфому, лимфому из мантийных клеток, периферическую Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоплазматитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, лимфому центральной нервной системы, хронический лимфоцитарный лейкоз, малую лимфоцитарную лимфому, первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому взрослых, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, грибovidный микоз или синдром Сезари.

26. Способ по п. 24 или 25, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому или анапластическую крупноклеточную лимфому.

27. Способ по любому из пп. 24-26, где неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому, характеризующуюся двумя или более из следующих показателей: сниженным показателем общего состояния, повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке и стадией III или IV.
28. Способ по любому из пп. 24-27, где неходжкинская лимфома имеет стадию III или IV.
29. Способ по пп. 1-18, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелолейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, миелопролиферативные новообразования, системный мастоцитоз, пролимфоцитарный лейкоз, лейкоз из больших зернистых лимфоцитов или бластное новообразование из плазмацитоидных дендритных клеток.
30. Способ по любому из пп. 1-29, где одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют LAG-3.
31. Способ по п. 30, где по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.
32. Способ по п. 30 или 31, где по меньшей мере около 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.
33. Способ по любому из пп. 30-32, где иммунные клетки представляют собой опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

34. Способ по п. 33, где опухоль-инфильтрирующие лимфоциты представляют собой клетки CD8⁺.
35. Способ по любому из пп. 1-34, где одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани субъекта экспрессируют PD-L1.
36. Способ по п. 35, где по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.
37. Способ по п. 35 или 36, где по меньшей мере около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.
38. Способ по любому из пп. 1-37, где антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.
39. Способ по п. 38, где антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.
40. Способ по п. 38 или 39, где антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.
41. Способ по п. 40, где мультиспецифическое антитело представляет собой антитело с двойной аффинностью повторного нацеливания (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.
42. Способ по п. 38, где антитело против LAG-3 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb. или одноцепочечный связывающий полипептид.

43. Способ по любому из пп. 38-42, где антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10, фавезелимаб), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизированное BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb841 (XmAb22841), MGD013 (теботелимаб), BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, RO7247669, INCAGN02385, IBI-110, EMB-02, IBI-323, LBL-007, ABL501, или содержит их антигенсвязывающую часть.

44. Способ по любому из пп. 38-43, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4.

45. Способ по любому из пп. 38-44, где антитело против LAG-3 содержит:

- (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:5;
- (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:6;
- (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:7;
- (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:8;
- (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:9; и
- (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:10.

46. Способ по любому из пп. 38-45, где антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:3 и 4, соответственно.

47. Способ по любому из пп. 38-41 и 43-46, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.
48. Способ по любому из пп. 38-41 и 43-46, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 21 и 2, соответственно.
49. Способ по любому из пп. 1-37, где антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3.
50. Способ по п. 49, где растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид.
51. Способ по п. 49 или 50, где растворимый полипептид LAG-3 содержит лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3.
52. Способ по п. 51, где лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO:22.
53. Способ по любому из пп. 49-52, где растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полувыведения.
54. Способ по п. 53, где фрагмент, продлевающий период полувыведения, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент PAsylation, фрагмент HESylation, XTEN, фрагмент PEGylation, область Fc или любую их комбинацию.
55. Способ по любому из пп. 49-54, где растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

56. Способ по любому из пп. 1-55, где антагонист LAG-3 составляют для внутривенного введения.

57. Способ по любому из пп. 1-56, где антагонист LAG-3 вводят в фиксированной дозе.

58. Способ по любому из пп. 1-57, где антагонист LAG-3 вводят в дозе от по меньшей мере около 0,25 мг до около 2000 мг, от около 0,25 мг до около 1600 мг, от около 0,25 мг до около 1200 мг, от около 0,25 мг до около 800 мг, от около 0,25 мг до около 400 мг, от около 0,25 мг до около 100 мг, от около 0,25 мг до около 50 мг, от около 0,25 мг до около 40 мг, от около 0,25 мг до около 30 мг, от около 0,25 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 2000 мг, от около 20 мг до около 1600 мг, от около 20 мг до около 1200 мг, от около 20 мг до около 800 мг, от около 20 мг до около 400 мг, около 20 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 2000 мг, от около 100 мг до около 1800 мг, от около 100 мг до около 1600 мг, от около 100 мг до около 1400 мг, от около 100 мг до около 1200 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 400 мг до около 2000 мг, от около 400 мг до около 1800 мг, от около 400 мг до около 1600 мг, от около 400 мг до около 1400 мг, от около 400 мг до около 1200 мг или от около 400 мг до около 1000 мг.

59. Способ по любому из пп. 1-58, где антагонист LAG-3 вводят в дозе около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг, около 5 мг, около 5,25 мг, около 5,5 мг, около 5,75 мг, около 6 мг, около 6,25 мг, около 6,5 мг, около 6,75 мг, около 7 мг, около 7,25 мг, около 7,5 мг, около 7,75 мг, около 8 мг, около 8,25 мг, около 8,5 мг, около 8,75 мг, около 9 мг, около 9,25 мг, около 9,5 мг, около 9,75 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг,

около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1040 мг, около 1080 мг, около 1100 мг, около 1140 мг, около 1180 мг, около 1200 мг, около 1240 мг, около 1280 мг, около 1300 мг, около 1340 мг, около 1380 мг, около 1400 мг, около 1440 мг, около 1480 мг, около 1500 мг, около 1540 мг, около 1580 мг, около 1600 мг, около 1640 мг, около 1680 мг, около 1700 мг, около 1740 мг, около 1780 мг, около 1800 мг, около 1840 мг, около 1880 мг, около 1900 мг, около 1940 мг, около 1980 мг или около 2000 мг.

60. Способ по любому из пп. 1-56, где антагонист LAG-3 вводят в дозе, рассчитанной на основе массы тела.

61. Способ по любому из пп. 1-56 или 60, где антагонист LAG-3 вводят в дозе от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 1 мг/кг, около от 0,003 мг/кг до около 0,9 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,8 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,7 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,6 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,4 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,3 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,2 мг/кг, от около 0,003 мг/кг от около 0,1 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 5 мг/кг до

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

62. Способ по любому из пп. 1-56 или 60-61, где антагонист LAG-3 вводят в дозе около 0,003 мг/кг, около 0,004 мг/кг, около 0,005 мг/кг, около 0,006 мг/кг, около 0,007 мг/кг, около 0,008 мг/кг, около 0,009 мг/кг, около 0,01 мг/кг, около 0,02 мг/кг, около 0,03 мг/кг, около 0,04 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,06 мг/кг, около 0,07 мг/кг, около 0,08 мг/кг, около 0,09 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 3,0 мг/кг, около 4,0 мг/кг, около 5,0 мг/кг, около 6,0 мг/кг, около 7,0 мг/кг, около 8,0 мг/кг, около 9,0 мг/кг, около 10,0 мг/кг, около 11,0 мг/кг, около 12,0 мг/кг, около 13,0 мг/кг, около 14,0 мг/кг, около 15,0 мг/кг, около 16,0 мг/кг, около 17,0 мг/кг, около 18,0 мг/кг, около 19,0 мг/кг, около 20,0 мг/кг, около 21,0 мг/кг, около 22,0 мг/кг, около 23,0 мг/кг, около 24,0 мг/кг или около 25,0 мг/кг.

63. Способ по любому из пп. 57-62, где дозу вводят один раз примерно каждую одну неделю, один раз примерно каждые две недели, один раз примерно каждые три недели, один раз примерно каждые четыре недели, один раз примерно каждые пять недель, один раз примерно каждые шесть недель, один раз примерно каждые семь недель, один раз примерно каждые восемь недель, один раз примерно каждые девять недель, один раз примерно каждые десять недель, один раз примерно каждые одиннадцать недель или один раз примерно каждые двенадцать недель.

64. Способ по любому из пп. 1-63, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

65. Способ по п. 64, где дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

66. Способ по п. 65, где противораковый агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы, средство против ангиогенеза, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог,

антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

67. Способ по п. 66, где ингибитор тирозинкиназы представляет собой афатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, гефитиниб, осимертиниб, алектиниб, бригаиниб, церитиниб, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб, ларотректиниб или любую их комбинацию.

68. Способ по п. 66, где средство против ангиогенеза представляет собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназы с рецептором Ig-подобного и EGF-подобного доменов (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства 14 доменов лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR), или любую их комбинацию.

69. Способ по п. 66 или 68, где средство против ангиогенеза представляет собой бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танбирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, филатузумаб, ТАК-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

70. Способ по п. 66, где ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного иммуноглобулина и домена ITIM (TIGIT), ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор В7-Н3, ингибитор В7-Н4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-домен Ig-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы изоформы 2 (NOX2), ингибитор рецептора, подобного иммуноглобулину клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор

CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулиноподобного лектина-7, связывающего сиаловую кислоту (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном 1 (CEACAM-1), ингибитор G-белок-ассоциированного рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладанием повторов (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога запрограммированной смерти-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

71. Способ по любому из пп. 66 или 70, где ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор пути PD-1.

72. Способ по п. 70 или 71, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

73. Способ по любому из пп. 70-72, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

74. Способ по п. 72 или 73, где антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

75. Способ по любому из пп. 72-74, где антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.

76. Способ по п. 75, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

77. Способ по п. 72 или 73, где антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

78. Способ по любому из пп. 72-77, где антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INC5HR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IB1308, SSI-361, или содержит их антигенсвязывающую часть.

79. Способ по любому из пп. 72-78, где антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14.

80. Способ по любому из пп. 72-79, где антитело против PD-1 содержит:

- (a) CDR1 вариательной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:15;
- (b) CDR2 вариательной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:16;
- (c) CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:17;
- (d) CDR1 вариательной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:18;
- (e) CDR2 вариательной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:19; и
- (f) CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:20.

81. Способ по любому из пп. 72-80, где антитело против PD-1 содержит вариательные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:13 и 14, соответственно.

82. Способ по любому из пп. 72-76 или 78-81, где антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

83. Способ по п. 70 или 71, где ингибитор пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2.
84. Способ по п. 83, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид.
85. Способ по п. 83 или 84, где растворимый полипептид PD-L2 содержит лигандсвязывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2.
86. Способ по любому из пп. 83-85, где растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит фрагмент, продлевающий период полувыведения.
87. Способ по п. 86, где фрагмент, продлевающий период полувыведения, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), фрагмент PASylation, фрагмент HESylation, XTEN, фрагмент PEGylation, область Fc или любую их комбинацию.
88. Способ по любому из пп. 83-87, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.
89. Способ по любому из пп. 70-72, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.
90. Способ по п. 72 или 89, где антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.
91. Способ по любому из пп. 72 или 89-90, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.
92. Способ по п. 91, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

93. Способ по п.72 или 89, где антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.
94. Способ по любому из пп. 72 или 89-93, где антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, FAZ053, CK-301, или содержит их антигенсвязывающую часть.
95. Способ по п. 70 или 71, где ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.
96. Способ по любому из пп. 66 или 70-95, где ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4.
97. Способ по п. 96, где ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.
98. Способ по п. 97, где антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.
99. Способ по п. 97 или 98, где антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.
100. Способ по п. 99, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.
101. Способ по п. 97, где антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

102. Способ по любому из пп. 97-101, где антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, МК-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

103. Способ по любому из пп. 66 или 70-102, где ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

104. Способ по любому из пп. 66 или 70-103, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют по-отдельности.

105. Способ по п. 104, где каждый ингибитор контрольных точек составляют по-отдельности, когда ингибитор контрольных точек содержит более одного ингибитора контрольных точек.

106. Способ по любому из пп. 66 или 70-103, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек составляют вместе.

107. Способ по п. 106, где два или более ингибиторов контрольных точек составляют вместе, когда ингибитор контрольных точек содержит более одного ингибитора контрольных точек.

108. Способ по п. 104 или 105, где ингибитор контрольных точек вводят перед антагонистом LAG-3.

109. Способ по п. 104 или 105, где антагонист LAG-3 вводят перед ингибитором контрольных точек.

110. Способ по любому из пп. 104-107, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольных точек вводят одновременно.

111. Способ по любому из пп. 66 или 70-110, где ингибитор контрольных точек вводят в фиксированной дозе.

112. Способ по любому из пп. 66 или 70-111, где ингибитор контрольных точек вводят в дозе от по меньшей мере около 0,25 мг до около 2000 мг, от около 0,25 мг до около 1600 мг, от около 0,25 мг до около 1200 мг, от около 0,25 мг до около 800 мг, от около 0,25 мг до около 400 мг, от около 0,25 мг до около 100 мг, от около 0,25 мг до около 50 мг, от около 0,25 мг до около 40 мг, от около 0,25 мг до около 30 мг, от около 0,25 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 2000 мг, от около 20 мг до около 1600 мг, от около 20 мг до около 1200 мг, от около 20 мг до около 800 мг, от около 20 мг до около 400 мг, от около 20 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 2000 мг, от около 100 мг до около 1800 мг, от около 100 мг до около 1600 мг, от около 100 мг до около 1400 мг, от около 100 мг до около 1200 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 400 мг до около 2000 мг, от около 400 мг до около 1800 мг, от около 400 мг до около 1600 мг, от около 400 мг до около 1400 мг, от около 400 мг до около 1200 мг или от около 400 мг до около 1000 мг.

113. Способ по любому из пп. 66 или 70-112, где ингибитор контрольных точек вводят в дозе около 0,25 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг, около 5 мг, около 5,25 мг, около 5,5 мг, около 5,75 мг, около 6 мг, около 6,25 мг, около 6,5 мг, около 6,75 мг, около 7 мг, около 7,25 мг, около 7,5 мг, около 7,75 мг, около 8 мг, около 8,25 мг, около 8,5 мг, около 8,75 мг, около 9 мг, около 9,25 мг, около 9,5 мг, около 9,75 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг,

около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1040 мг, около 1080 мг, около 1100 мг, около 1140 мг, около 1180 мг, около 1200 мг, около 1240 мг, около 1280 мг, около 1300 мг, около 1340 мг, около 1380 мг, около 1400 мг, около 1440 мг, около 1480 мг, около 1500 мг, около 1540 мг, около 1580 мг, около 1600 мг, около 1640 мг, около 1680 мг, около 1700 мг, около 1740 мг, около 1780 мг, около 1800 мг, около 1840 мг, около 1880 мг, около 1900 мг, около 1940 мг, около 1980 мг или около 2000 мг.

114. Способ по любому из пп. 66 или 70-110, где ингибитор контрольных точек вводят в виде дозы, рассчитанной на основе массы тела.

115. Способ по любому из пп. 66, 70-110 или 114, где ингибитор контрольных точек вводят в дозе от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,9 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,8 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,7 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,6 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,4 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,3 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,2 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 0,1 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 20 мг/кг или от около 20 мг/кг до около 25 мг/кг.

116. Способ по любому из пп. 66, 70-110 или 114-115, где ингибитор контрольных точек вводят в дозе около 0,003 мг/кг, около 0,004 мг/кг, около 0,005 мг/кг, около 0,006 мг/кг, около 0,007 мг/кг, около 0,008 мг/кг, около 0,009 мг/кг, около 0,01 мг/кг, около 0,02 мг/кг, около 0,03 мг/кг, около 0,04 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,06 мг/кг, около 0,07 мг/кг, около 0,08 мг/кг, около 0,09 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 3,0 мг/кг, около 4,0 мг/кг, около 5,0 мг/кг, около 6,0 мг/кг, около 7,0 мг/кг, около 8,0 мг/кг, около 9,0 мг/кг, около 10,0 мг/кг, около 11,0 мг/кг, около 12,0 мг/кг, около 13,0 мг/кг, около 14,0 мг/кг, около 15,0 мг/кг, около 16,0 мг/кг, около 17,0 мг/кг, около 18,0 мг/кг, около 19,0 мг/кг, около 20,0 мг/кг, около 21,0 мг/кг, около 22,0 мг/кг, около 23,0 мг/кг, около 24,0 мг/кг или около 25,0 мг/кг.

117. Способ по любому из пп. 111-116, где дозу вводят один раз примерно каждую одну неделю, один раз примерно каждые две недели, один раз примерно каждые три недели, один раз примерно каждые четыре недели, один раз примерно каждые пять недель, один раз примерно каждые шесть недель, один раз примерно каждый семь недель, один раз примерно каждый восемь недель, один раз примерно каждые девять недель, один раз примерно каждые десять недель, один раз примерно каждые одиннадцать недель или один раз примерно каждые двенадцать недель.

118. Способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, при этом способ включает введение субъекту:

- (a) около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1,
- (b) около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1,
- (c) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или
- (d) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1,

где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в

SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и

где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.

119. Способ по п. 118, где субъект имеет возраст менее чем около 30 лет.

120. Способ по п. 118 или 119, где субъект имеет возраст менее чем около 18 лет.

121. Способ по любому из пп. 118-120, где субъект имеет возраст более чем около 16 лет, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского, равный 60 или более.

122. Способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, включающий введение субъекту:

(a) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или

(b) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1,

где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и

где субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг, возраст менее чем около 12 лет, или и то, и другое.

123. Способ по любому из пп. 118-120, где субъект имеет возраст около 16 лет или менее.

124. Способ по п. 122 или 123, где субъект имеет балл по шкале Лански, равный 60 или более.

125. Способ по любому из пп. 118-124, где рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина характеризуется ранним рецидивом, В-симптомами при рецидиве, распространенным патологическим процессом в противопоказанном поле лучевой терапии, рецидивом в предшествующем поле лучевой терапии или их комбинацией.

126. Способ по любому из пп. 118-125, где рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию IIВ с массивной лимфаденопатией, IIIА с Е-поражениями с массивной лимфаденопатией или без нее, IIIВ или IV.

127. Способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, при этом способ включает введение субъекту:

(a) около 160 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1,

(b) около 80 мг антитела против LAG-3 и около 480 мг антитела против PD-1,

(c) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или

(d) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1,

где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1,

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

где субъект имеет возраст около 12 лет или более, и имеет массу тела около 40 кг или более.

128. Способ по п. 127, где субъект имеет возраст около 30 лет или менее.

129. Способ по п. 127 или 128, где субъект имеет возраст около 18 лет или менее.

130. Способ по любому из пп. 127-129, где субъект имеет возраст около 16 лет или более, и имеет индекс общего состояния по шкале Карновского, равный 60 или более.

131. Способ лечения субъекта-человека, страдающего рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, при этом способ включает введение субъекту:

(a) около 2 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1, или

(b) около 1 мг/кг антитела против LAG-3 и около 6 мг/кг антитела против PD-1,

где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность представленную в SEQ ID NO:4, и антитело против PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:13, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:14, и

где субъект имеет массу тела менее чем около 40 кг, возраст менее чем около 12 лет, или и то, и другое.

132. Способ по любому из пп. 127-129, где субъект имеет возраст около 16 лет или менее.

133. Способ по п. 131 или 132, где субъект имеет балл по шкале Лански, равный 60 или более.

134. Способ по любому из пп. 127-133, где рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, лимфобластную лимфому, лимфому из мантийных клеток, периферическую Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоплазмацитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, лимфому центральной нервной системы, хронический лимфоцитарный лейкоз, малую лимфоцитарную лимфому, первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому взрослых, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, грибовидный микоз или синдром Сезари.

135. Способ по любому из пп. 127-134, где рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта, подобную Беркитту лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому или анапластическую крупноклеточную лимфому.

136. Способ по любому из пп. 127-135, где рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома характеризуется двумя или более из следующих показателей: сниженным показателем общего состояния, повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке и стадией III или IV.

137. Способ по любому из пп. 127-136, где рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома имеет стадию III или IV.

138. Способ по любому из пп. 118-137, где одна или более иммунных клеток в опухолевой ткани от субъекта экспрессируют LAG-3.

139. Способ по п. 138, где по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%,

по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

140. Способ по п. 138 или 139, где по меньшей мере около 1% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

141. Способ по любому из пп. 138-140, где иммунные клетки представляют собой опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

142. Способ по п. 141, где опухоль-инфильтрирующие лимфоциты представляют собой клетки CD8⁺.

143. Способ по любому из пп. 118-142, где одна или более опухолевых клеток в опухолевой ткани субъекта экспрессируют PD-L1.

144. Способ по п. 143, где по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

145. Способ по п. 143 или 144, где по меньшей мере около 1% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

146. Способ по любому из пп. 118-145, где:

(а) антитело против LAG-3 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области

легкой цепи, имеющие последовательности, представленные 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 варибельной области тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16 и SEQ ID NO:17, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:20, соответственно.

147. Способ по любому из пп. 118-146, где антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:3 и 4, соответственно, и антитело против PD-1 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно.

148. Способ по любому из пп. 118-147, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

149. Способ по любому из пп. 118-148, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.

150. Способ по п. 149, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

151. Способ по пп. 118-147, где антитело против LAG-3 и/или антитело против PD-1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

152. Способ по любому из пп. 118-150, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

153. Способ по любому из пп. 118-150, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO:21 и 2, соответственно, и антитело против PD-1 содержит тяжелую и легкую цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

154. Способ по любому из пп. 118-153, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

155. Способ по п. 154, где дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

156. Способ по п. 155, где противораковый агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы, средство против ангиогенеза, ингибитор контрольных точек, стимулятор контрольных точек, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, агент на основе платины, алкилирующий агент, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

157. Способ по п. 156, где ингибитор тирозинкиназы представляет собой афатиниб, эрлотиниб, дакомитиниб, гефитиниб, осимертиниб, алектиниб, бригаиниб, церитиниб, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб, ларотректиниб или любую их комбинацию.

158. Способ по п. 156, где средство против ангиогенеза представляет собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), тирозинкиназы с рецептором Ig-подобного и EGF-подобного доменов (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства 14 доменов лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR), или любую их комбинацию.

159. Способ по п. 156 или 158, где средство против ангиогенеза представляет собой бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танбирумаб, оларатумаб, несвакумаб,

AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, филатузумаб, ТАК-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

160. Способ по п. 156, где ингибитор контрольных точек содержит ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного иммуноглобулина и домена ITIM (TIGIT), ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор В7-Н3, ингибитор В7-Н4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор V-домен Ig-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы изоформы 2 (NOX2), ингибитор рецептора, подобного иммуноглобулину клеток-киллеров (KIR), ингибитор аденозинового рецептора A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор иммуноглобулиноподобного лектина-7, связывающего сиаловую кислоту (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор молекулы клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном 1 (CEACAM-1), ингибитор G-белок-ассоциированного рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладанием повторов (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога запрограммированной смерти-1 (PD1H), ингибитор лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

161. Способ по п. 160, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

162. Способ по п. 161, где антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

163. Способ по п. 161 или 162, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.

164. Способ по п. 163, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

165. Способ по п. 161, где антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

166. Способ по любому из пп. 161-165, где антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, CK-301 или содержит их антигенсвязывающую часть.

167. Способ по п. 160, где ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

168. Способ по п. 156 или 160, где ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4.

169. Способ по п. 168, где ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

170. Способ по п. 169, где антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

171. Способ по п. 169 или 170, где антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.

172. Способ по п. 171, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

173. Способ по п. 169, где антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный полипептид.

174. Способ по любому из пп. 169-173, где антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, МК-1308, AGEN-1884 или содержит их антигенсвязывающую часть.

175. Способ по любому из пп. 118-174, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют для внутривенного введения.

176. Способ по любому из пп. 160-175, где ингибитор контрольных точек составляют для внутривенного введения.

177. Способ по любому из пп. 118-176, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют по-отдельности.

178. Способ по любому из пп. 118-176, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 составляют вместе.

179. Способ по любому из пп. 118-177, где антитело против PD-1 вводят перед антителом против LAG-3.

180. Способ по любому из пп. 118-177, где антитело против LAG-3 вводят перед антителом против PD-1.

181. Способ по любому из пп. 118-178, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят одновременно.

182. Способ по любому из пп. 118-181, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят примерно один раз каждые четыре недели.

183. Способ по п. 182, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят в день 1 каждого четырехнедельного цикла.

184. Способ по п. 182 или 183, где антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят внутривенно из одного пакета для внутривенного вливания в течение около 30 минут.