

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290953

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.01

(51) Int. Cl. G01N 33/574 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.22

(54) ПОЛУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ПРОФИЛЕЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ LAG-3

(31) 62/903,887

(32) 2019.09.22

(33) US

(86) PCT/US2020/052021

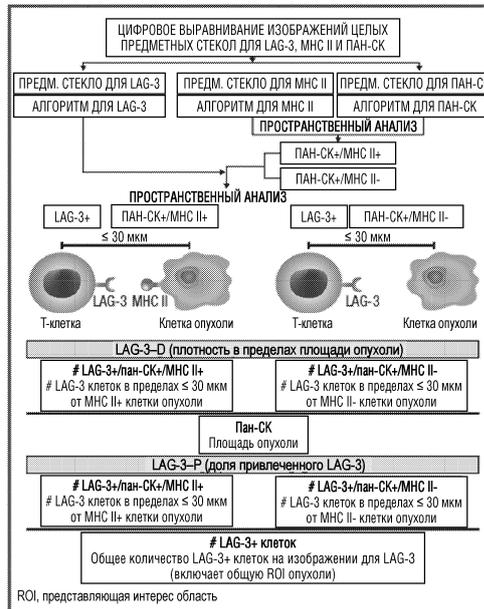
(87) WO 2021/055994 2021.03.25

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

(72) Изобретатель:
Хедват Сайрус, Эдвардс Робин, Ли
Джордж К., Бакси Випул Атулкумар
(US)

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

(57) Изобретение относится к антагонистам LAG-3 и к включающим их способам для лечения злокачественной опухоли у субъекта на основании показателя плотности LAG-3 и/или показателя доли LAG-3 в образце опухоли от субъекта. Изобретение относится также к способам идентификации субъекта, способного отвечать на терапию антагонистом LAG-3.



A1

202290953

202290953

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573527EA/032

ПОЛУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ПРОФИЛЕЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ LAG-3

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке РСТ испрашивается приоритет Предварительной патентной заявки США No. 62/903887, поданной 22 сентября 2019 г., полное содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к видам терапии антагонистом LAG-3 для лечения злокачественной опухоли у субъекта на основании получения количественных пространственных профилей LAG-3 и главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II) в образце опухоли от субъекта.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ДЛЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] LAG-3 (CD223) представляет собой трансмембранный белок типа I, который экспрессируется на клеточной поверхности активированных CD4+ и CD8+ Т-клеток и подгрупп NK и дендритных клеток (Triebel F, et al., J. Exp. Med. 1990; 171:1393-1405; Workman C J, et al., J. Immunol. 2009; 182(4):1885-1891). LAG-3 является близко родственным CD4, который является корецептором для активации Т-клеток-помощников. Обе молекулы имеют четыре внеклеточных Ig-подобных домена и связываются с МНС II. В отличие от CD4, LAG-3 экспрессируется только на клеточной поверхности активированных Т-клеток, и его отщепление от клеточной поверхности останавливает передачу сигналов LAG-3. LAG-3 можно также обнаружить в форме растворимого белка, однако, его функция является неизвестной.

[0004] Т-клетки, которые подвергаются постоянному воздействию антигена, постепенно становятся инактивированными посредством процесса, названного «истощение». Истощенные Т-клетки характеризуются экспрессией отрицательных регуляторных Т-клеточных рецепторов, преимущественно антигена-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1) и LAG-3, действием которых является ограничение способности к пролиферации, продукции цитокинов и уничтожению клетки-мишени и/или к увеличению активности Т-рег. однако, временные рамки и последовательность экспрессии этих молекул при развитии и рецидивах опухолей не охарактеризованы полностью.

[0005] Многообещающим в появляющейся области персонализированной медицины является то, что успехи в фармакогеномике можно все в большей степени использовать для подгонки лекарственных средств для определенных субпопуляций, и в конечном счете, индивидуальных пациентов, для улучшения эффективности и минимизации неблагоприятных эффектов. Однако, в отличие от клинической разработки низкомолекулярных средств, нацеленных на дискретные активирующие мутации, обнаруженные в избранных популяциях злокачественных опухолей, особенной задачей в

иммунотерапии злокачественных опухолей являлась идентификация прогностических биомаркеров, чтобы позволять отбор пациентов и управление ведением больного во время лечения.

[0006] Существует необходимость в биомаркерах и способах нацеленной терапии, идентифицирующих пациентов, которые с большей вероятностью отвечают на конкретное противораковое средство и, таким образом, улучшающих клинический исход для пациентов с диагнозом злокачественная опухоль.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающему введение антагониста гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3) субъекту, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель плотности LAG-3 (LAG-3-D), (ii) высокий показатель доли LAG-3 (LAG-3-P), или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих главный комплекс гистосовместимости класса II (МНС II), в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

[0008] Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающему (a) идентификацию субъекта, имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P, или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, и (b) введение антагониста LAG-3 субъекту, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

[0009] Настоящее изобретение относится к способу идентификации субъекта-человека, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, включающему расчет (i) показателя LAG-3-D, (ii) показателя LAG-3-P, или (iii) как показателя LAG-3-D, так и показателя LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, нуждающегося в терапии антагонистом LAG-3, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли. В некоторых аспектах, для субъекта

показан высокий показатель LAG-3-D, высокий показатель LAG-3-P, или как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P. В некоторых аспектах, способ дополнительно включает введение антагониста LAG-3 субъекту.

[0010] Настоящее изобретение относится к антагонисту LAG-3 для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P, или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P образца опухоли, полученного от субъекта, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

[0011] Настоящее изобретение относится к антагонисту LAG-3 для идентификации субъекта, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, где рассчитывают (i) показатель LAG-3-D, (ii) показатель LAG-3-P, или (iii) как показатель LAG-3-D, так и показатель LAG-3-P в образце опухоли, полученном от субъекта, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли. В некоторых аспектах, для субъекта показан высокий показатель LAG-3-D, высокий показатель LAG-3-P, или как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P.

[0012] В некоторых аспектах, показатель LAG-3-D рассчитывают как (i) количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, деленное на (ii) площадь опухоли (мм²) образца опухоли.

[0013] В некоторых аспектах, показатель LAG-3-P рассчитывают как (i) количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от клетки опухоли, экспрессирующей МНС II, деленное на (ii) общее количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, в образце опухоли.

[0014] В некоторых аспектах, присутствует близость между LAG-3 и МНС класса II, и/или между LAG-3 и антигеном опухоли, экспрессированным на клетках опухолей.

[0015] В некоторых аспектах, близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 50 мкм, равно или менее, чем приблизительно 45 мкм, равно или менее, чем приблизительно 40 мкм, равно или менее, чем приблизительно 35 мкм, или равно или менее, чем приблизительно 30 мкм.

[0016] В некоторых аспектах, близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 30 мкм.

[0017] В некоторых аспектах, образец опухоли содержит один или несколько срезов опухоли, происходящих из биопсии опухоли или резекции ткани опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат фиксированную формалином, погруженную в парафин ткань опухоли или свежезамороженную ткань опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат серийно полученные срезы опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли окрашивают посредством иммуногистохимии (ИНС). В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат один срез опухоли, два среза опухоли, три среза опухоли, четыре среза опухоли, пять срезов опухоли, шесть срезов опухоли, семь срезов опухоли, восемь срезов опухоли, девять срезов опухоли, десять срезов опухоли, 11 срезов опухоли, 12 срезов опухоли, 13 срезов опухоли, 14 срезов опухоли, 15 срезов опухоли, 16 срезов опухоли, 17 срезов опухоли, 18 срезов опухоли, 19 срезов опухоли, 20 срезов опухоли, 21 срез опухоли, 22 среза опухоли, 23 среза опухоли, 24 среза опухоли, 25 срезов опухоли, 26 срезов опухоли, 27 срезов опухоли, 28 срезов опухоли, 29 срезов опухоли или 30 срезов опухоли. В некоторых аспектах, один срез опухоли из образца опухоли окрашивают по LAG-3 и МНС II. В некоторых аспектах, срез опухоли дополнительно окрашивают по антигену опухоли, например, пан-цитокератину (СК). В некоторых аспектах, образец опухоли содержит первый срез опухоли, окрашенный по LAG-3, второй срез опухоли, окрашенный по МНС II, и третий срез опухоли, окрашенный по антигену опухоли. В некоторых аспектах, первый срез опухоли, второй срез опухоли и третий срез опухоли серийно получают из образца опухоли.

[0018] В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-D составляет по меньшей мере приблизительно 5 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 10 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 15 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 20 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 25 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 30 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 35 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 40 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 45 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 50 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 55 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 60 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 65 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 70 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 75 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 80 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 85 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 90 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 95 клеток/мм² или по меньшей мере приблизительно 100 клеток/мм².

[0019] В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере

приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100%.

[0020] В некоторых аспектах, для субъекта показана улучшенная общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования, по сравнению с неответающим субъектом (субъектом с низким показателем LAG-3-D, низким показателем LAG-3-P или обоими).

[0021] В некоторых аспектах, любой из вышеуказанных способов или антагонистов LAG-3 для применений дополнительно включают измерение статуса мутационной нагрузки опухоли (TMB).

[0022] В некоторых аспектах, для субъекта показана высокая TMB.

[0023] В некоторых аспектах, любые из вышеуказанных способов или антагонистов LAG-3 для применений дополнительно включают измерение экспрессии мембранного PD-L1 в опухоли. В некоторых аспектах, опухоль является положительной по PD-L1.

[0024] В некоторых аспектах, опухоль является положительной по LAG-3.

[0025] 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 связывающий лиганд фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах, растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит группу, увеличивающую время полужизни. В некоторых аспектах, группа, увеличивающая время полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, связывающий иммуноглобулин полипептид, иммуноглобулин G (IgG), связывающий альбумин полипептид (ABP), группу пасилирования, группу гэкилирования, XTEN, группу пегилирования, область Fc или любую их комбинацию. В некоторых аспектах, растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

[0026] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0027] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизованное, человеческое или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах, мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0028] 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.

[0029] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вступает в перекрестную конкуренцию с BMS-986016 (релатлимабом) за связывание с LAG-3 человека.

[0030] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 связывается с таким же эпитопом, как и BMS-986016 (релатлимаб).

[0031] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), LAG-525 (IMP-701, иерамилимаб), МК-4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), TSR-033, TSR-075, Sym022, FS-118, IMP731 (H5L7BW), GSK2831781, гуманизированный BAP050, aLAG3(0414), aLAG3(0416), XmAb22841, MGD013, BI754111, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0032] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 вводят в базовой дозе.

[0033] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 вводят в основанной на массе дозе.

[0034] В некоторых аспектах, любую из вышеуказанных доз вводят один раз в приблизительно каждую неделю, один раз в приблизительно каждые две недели, один раз в приблизительно каждые три недели, один раз в приблизительно каждые четыре недели, один раз в приблизительно каждые пять недель, один раз в приблизительно каждые шесть недель, один раз в приблизительно каждые семь недель, один раз в приблизительно каждые восемь недель, один раз в приблизительно каждые девять недель, один раз в приблизительно каждые десять недель, один раз в приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз в приблизительно каждые двенадцать недель.

[0035] В некоторых аспектах, любые из вышеуказанных способов или антагонистов LAG-3 для применений дополнительно включают введение субъекту дополнительного лекарственного средства.

[0036] В некоторых аспектах, дополнительное лекарственное средство содержит противораковое средство.

[0037] В некоторых аспектах, противораковое средство содержит ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, средство на основе платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0038] В некоторых аспектах, ингибитор тирозинкиназы содержит сорафениб, ленватиниб, регорафениб, кабозантиниб, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, эрлотиниб, пемигатиниб, эверолимус, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, темсиролимус или любую их комбинацию.

[0039] В некоторых аспектах, антиангиогенное средство содержит ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецепторной тирозинкиназы с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства 14 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.

[0040] В некоторых аспектах, антиангиогенное средство содержит бевацизумаб,

рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0041] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки содержит ингибитор белка 1 пути программируемой гибели клеток (PD-1), ингибитор ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым доменом и доменом ITIM (TIGIT), ингибитор Т-клеточного рецептора-3 с иммуноглобулиновым доменом и доменом муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор супрессора активации Т-клеток, содержащего V-домен Ig (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами родственного TNFR белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы-1 клеточной адгезии (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка с преобладанием повторов гликопротеина А (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка-1 программируемой клеточной смерти (PD1H), ингибитор ассоциированного с лейкоцитами иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0042] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки содержит ингибитор пути PD-1. В некоторых аспектах, ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

[0043] В некоторых аспектах, ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1. В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизированное, человеческое или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах, мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело. 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.

[0044] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 вступает в перекрестную конкуренцию с ниволюмабом за связывание с PD-1 человека. В некоторых аспектах,

антитело против PD-1 связывается с таким же эпитопом, как и ниволумаб.

[0045] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 вступает в перекрестную конкуренцию с пембролизумабом за связывание с PD-1 человека. В некоторых аспектах, антитело против PD-1 связывается с таким же эпитопом, как и пембролизумаб.

[0046] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001, MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0047] 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 связывающий лиганд фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах, растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит группу, увеличивающую время полужизни. В некоторых аспектах, группа, увеличивающая время полужизни содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, связывающий иммуноглобулин полипептид, иммуноглобулин G (IgG), связывающий альбумин полипептид (ABP), группу пасилирования, группу гэкилирования, XTEN, группу пегилирования, область Fc или любую их комбинацию. В некоторых аспектах, растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.

[0048] В некоторых аспектах, ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1. В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизованное, человеческое или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах, мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело. В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0049] В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 вступает в перекрестную конкуренцию с атезолизумабом за связывание с PD-L1 человека. В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 связывается с таким же эпитопом, как и атезолизумаб.

[0050] В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 вступает в перекрестную конкуренцию с дурвалумабом за связывание с PD-L1 человека. В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 связывается с таким же эпитопом, как и дурвалумаб.

[0051] В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 вступает в перекрестную конкуренцию с авелумабом за связывание с PD-L1 человека. В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 связывается с таким же эпитопом, как и авелумаб.

[0052] В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-

A333, IC0 36, SK-301, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0053] В некоторых аспектах, ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

[0054] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки содержит ингибитор CTLA-4.

[0055] В некоторых аспектах, ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4. В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизированное, человеческое или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах, мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело. В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0056] В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 вступает в перекрестную конкуренцию с ипилимумабом за связывание с CTLA-4 человека. В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 связывается с таким же эпитопом, как и ипилимумаб.

[0057] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки составляют для внутривенного введения.

[0058] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки составляют отдельно. В некоторых аспектах, каждый ингибитор контрольной точки составляют отдельно, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

[0059] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки составляют совместно. В некоторых аспектах, два или более ингибиторов контрольных точек составляют совместно, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

[0060] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки вводят до антагониста LAG-3.

[0061] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 вводят до ингибитора контрольной точки.

[0062] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки вводят одновременно.

[0063] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки вводят в базовой дозе.

[0064] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки вводят в форме основанной на массе дозы.

[0065] В некоторых аспектах, любую из вышеуказанных доз вводят один раз в приблизительно каждую неделю, один раз в приблизительно каждые две недели, один раз в приблизительно каждые три недели, один раз в приблизительно каждые четыре недели,

один раз в приблизительно каждые пять недель, один раз в приблизительно каждые шесть недель, один раз в приблизительно каждые семь недель, один раз в приблизительно каждые восемь недель, один раз в приблизительно каждые девять недель, один раз в приблизительно каждые десять недель, один раз в приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз в приблизительно каждые двенадцать недель.

[0066] В некоторых аспектах, злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, печеночноклеточного рака, рака желудка и пищевода, меланомы, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака легкого, рака почки, рака головы и шеи, рака ободочной кишки и любой их комбинации. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак желудка. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой меланому. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак легкого. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой печеночноклеточный рак.

[0067] В некоторых аспектах, злокачественная опухоль является неоперабельной. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль является местнораспространенной. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль является метастазирующей.

[0068] В некоторых аспектах, введение лечит злокачественную опухоль. В некоторых аспектах, введение уменьшает размер опухоли, ассоциированной с злокачественной опухолью. В некоторых аспектах, размер опухоли уменьшают по меньшей мере на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, или приблизительно 50%, по сравнению с размером опухоли до введения. В некоторых аспектах, для субъекта показана выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после начального введения. В некоторых аспектах, для субъекта показано стабильное заболевание после введения. В некоторых аспектах, для субъекта показан частичный ответ после введения. В некоторых аспектах, для субъекта показан полный ответ после введения.

[0069] Настоящее изобретение относится к набору для лечения субъекта, пораженного опухолью, содержащему: (a) дозу антагониста LAG-3; и (b) инструкции для использования антагониста LAG-3 в способах или применениях по настоящему

изобретению. В некоторых аспектах, набор дополнительно содержит дозу ингибитора пути PD-1.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0070] ФИГ. 1 является схематическим представлением роли LAG-3 и МНС II в истощении Т-клеток.

[0071] ФИГ. 2 является схематическим представлением иллюстративного дизайна исследования, показывающим иммуногистохимическое (ИНС) окрашивание нарезанных на срезы образцов опухолей по LAG-3, пан-цитокератину (СК) (опухоль), и маркерам МНС II, с последующим цифровым пространственным анализом ИНС-окрашенных стекол со срезами посредством (А) сканирования, (В) цифровое выравнивание и пространственный анализ, и (С) регистрации и количественной оценки данных плотности, количества и близости среди маркеров.

[0072] ФИГ. 3 является схематическим представлением иллюстративного дизайна исследования, показывающего технологический процесс пространственного анализа HALO® ИНС-окрашенных стекол со срезами, как описано на ФИГ. 2. Присутствие или отсутствие маркеров указаны посредством символов «+» и «-», соответственно. Расстояния между LAG-3+ Т-клетками, также обозначенными как инфильтрующие опухоль лимфоциты («TIL»), и клетками опухолей показано в микрометрах (мкм).

[0073] ФИГ. 4 является схематическим представлением иллюстративного дизайна исследования, показывающего технологический процесс пространственного анализа для определения плотности LAG-3+ TIL и соотношения LAG-3+ TIL к МНС II+ или МНС II- клеткам опухолей. Расстояния между LAG-3+ TIL и клетками опухолей указаны как > 30 мкм или ≤ 30 мкм. «LAG-3-D» представляет собой плотность (D) LAG-3+ TIL в пределах ≤ 30 мкм от МНС II+ или МНС II- клеток опухолей. «LAG-3-P» представляет собой долю (P) LAG-3+ TIL в пределах ≤ 30 мкм от МНС II+ против МНС II- клеток опухолей.

[0074] На ФИГ. 5 показана экспрессия МНС II (А) в ИНС-окрашенных срезах образца опухоли мочевого пузыря, по сравнению с LAG-3, и (В) как графическое представление процента экспрессии на клетках опухолей мочевого пузыря и желудка.

[0075] ФИГ. 6 является графическим представлением, показывающим LAG-3-D (клеток/мм²), как описано для ФИГ. 4, в образцах опухолей мочевого пузыря и желудка.

[0076] ФИГ. 7 является графическим представлением, показывающим LAG-3-P, как описано для ФИГ. 4, как процент от привлеченных LAG-3+ (%) в образцах опухолей мочевого пузыря и желудка.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0077] Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающему введение антагониста гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3) субъекту, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель плотности LAG-3 (LAG-3-D), (ii) высокий показатель доли LAG-3 (LAG-3-P), или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий

показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта. Настоящее изобретение относится также к способу лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающему (а) идентификацию субъекта, имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P, или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, и (b) введение антагониста LAG-3 субъекту. Настоящее изобретение относится также к способу идентификации субъекта-человека, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, включающему расчет (i) показателя LAG-3-D, (ii) показателя LAG-3-P, или (iii) как показателя LAG-3-D, так и показателя LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, нуждающегося в терапии антагонистом LAG-3. Настоящее изобретение относится также к антагонисту LAG-3 для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P, или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P образца опухоли, полученного от субъекта. Настоящее изобретение относится также к антагонисту LAG-3 для идентификации субъекта, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, где рассчитывают (i) показатель LAG-3-D, (ii) показатель LAG-3-P, или (iii) как показатель LAG-3-D, так и показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта.

I. Термины

[0078] Для лучшего понимания настоящего описания, сначала определены конкретные термины. Как используют в настоящем описании, за исключением того, как в настоящем описании явно приведено иным образом, каждый из следующих терминов должен иметь значение, приведенное ниже. Дополнительные определения приведены на протяжении настоящего описания.

[0079] Следует отметить, что термин объекта единственного числа относится к одному или нескольким из этих объектов; например, «нуклеотидную последовательность», понимают как представляющую одну или несколько нуклеотидных последовательностей. Таким образом, термины с неопределенным артиклем «а» (или «an»), «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут быть использованы взаимозаменяемо в настоящем описании.

[0080] Термин «и/или», в рамках изобретения, следует принимать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов, в присутствии или в отсутствие другого. Таким образом, термин «и/или», как используют в такой фразе, как «А и/или В», в настоящем описании предназначен для включения «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Подобным образом, термин «и/или», как используют в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для включения каждого из следующих аспектов: А, В, и С; А, В, или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0081] Понятно, что во всех случаях, когда аспекты описаны в настоящем описании

с использованием выражения «содержащий», аналогичные в ином отношении аспекты, описанные в отношении «состоящий из» и/или «в основном состоящий из», также представлены.

[0082] Термины «приблизительно» или «по существу содержащий» относятся к значению или составу, находящемуся в пределах приемлемого диапазона ошибки для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области, которые могут частично зависеть от того, каким образом значение или состав измеряют или определяют, т.е., ограничений системы измерения. Например, «приблизительно» или «по существу содержащий» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения по общепринятой в данной области практике. Альтернативно, «приблизительно» или «по существу содержащий» может обозначать диапазон вплоть до 10% или 20% (т.е., $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, приблизительно 3 мг может включать любое количество между 2,7 мг и 3,3 мг (для 10%) или между 2,4 мг и 3,6 мг (для 20%). Кроме того, в частности, применительно к биологическим системам или процессам, термины могут обозначать вплоть до одного порядка величины или вплоть до 5-кратного значения. Когда конкретные значения или составы представлены в настоящем описании и формуле изобретения, если не указано иное, значения «приблизительно» или «по существу содержащий» следует принимать как находящиеся в пределах приемлемого диапазона ошибки для этого конкретного значения или состава.

[0083] Как описано в настоящем описании, любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах перечисленного диапазона и, когда это применимо, его доли (такой как одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иное.

[0084] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, которое является общепринятым для специалиста в области, к которой относится настоящее изобретение. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста в данной области общим словарем многих из терминов, используемых в настоящем описании.

[0085] Единицы, приставки и символы обозначены в их форме, принятой в Международной системе единиц (СИ) (Système International de Unites (SI)). Числовые диапазоны являются включительными для чисел, определяющих диапазон.

[0086] Заголовки, представленные в настоящем описании, не являются ограничениями различных аспектов настоящего изобретения, которые можно получить со ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на описание в целом.

[0087] «Антагонист» должен включать, без ограничения, любую молекулу,

способную блокировать, уменьшать или иным образом ограничивать взаимодействие или активность молекулы-мишени (например, LAG-3). В некоторых аспектах, антагонист представляет собой антитело. В других аспектах, антагонист содержит малую молекулу. Термины «антагонист» и «ингибитор» использованы взаимозаменяемо в настоящем описании.

[0088] «Антитело» (Ab) должно включать, без ограничения, гликопротеин 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, или его антигенсвязывающую часть. Каждая цепь H содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначенную в настоящем описании как V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три константных домена, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначенную в настоящем описании как V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один константный домен, C_L . Области V_H и V_L можно дополнительно подразделять на области гипервариабельности, названные определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся областями, которые являются более консервативными, названными каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, аранжированные от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Переменные области тяжелых и легких цепей содержат связывающий домен, взаимодействующий с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Тяжелая цепь может иметь или не иметь C-концевой лизин.

[0089] Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, включая, но без ограничения, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалисту 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), кодируемому генами константной области тяжелой цепи. Термин «антитело» включает, в качестве примера, как природные, так и неприродные антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или не относящиеся к человеку антитела; полностью синтетические антитела; одноцепочечные антитела; моноспецифические антитела; биспецифические антитела; и мультиспецифические антитела. Не относящееся к человеку антитело можно гуманизировать посредством рекомбинантных способов для уменьшения его иммуногенности у человека. Когда не указано явно, и если контекст не указывает на иное, термин «антитело» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов, и включает одновалентный и двухвалентный фрагмент или часть, которые сохраняют

способность специфического связывания с антигеном, связываемым полноразмерным иммуноглобулином. Примеры «антигенсвязывающей части» или «антигенсвязывающего фрагмента» включают: (1) фрагмент Fab (фрагмент, полученный в результате расщепления папаином) или сходный одновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , LC и CH1; (2) фрагмент F(ab')₂ (фрагмент, полученный в результате расщепления пепсином) или сходный двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанные посредством дисульфидного мостика в шарнирной области; (3) фрагмент Fd, состоящий из доменов V_H и CH1; (4) фрагмент Fv, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча; (5) фрагмент однодоменного антитела (dAb) (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), состоящий из домена V_H ; (6) би-однодоменное антитело, состоящее из двух доменов V_H , связанных посредством шарнира (перенацеливаемые антитела с двойной аффинностью (DART)); или (7) иммуноглобулин с двойным варибельным доменом. Кроме того, несмотря на то, что два домена фрагмента Fv, V_L и V_H , кодированы отдельными генами, их можно соединять, с использованием рекомбинантных способов, посредством синтетического линкера, который позволяет их получение в форме одиночной белковой цепи, в которой области V_L и V_H образуют пару для формирования одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Эти антигенсвязывающие части или фрагменты получают с использованием общепринятых способов, известных специалисту в данной области, и проводят скрининг частей или фрагментов по полезности, таким же способом, как для интактных антител. Антигенсвязывающие части или фрагменты можно получать посредством способов рекомбинантной ДНК, или посредством ферментного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов.

[0090] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое является в основном свободным от других антител, имеющих отличные антигенные специфичности (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, является в основном свободным от антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от LAG-3). Выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, может, однако, иметь перекрестную реакционную способность по отношению к другим антигенам, таким как молекулы LAG-3 из других видов. Кроме того, выделенное антитело может являться в основном свободным от другого клеточного материала и/или химических веществ.

[0091] Термин «моноклональные антитела» (mAb) относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител одного молекулярного состава, т.е., молекул антител, первичные последовательности которых являются в основном идентичными, и которые имеют одну специфичность связывания и аффинность для конкретного эпитопа. Моноклональное антитело представляет собой пример выделенного антитела. Моноклональные антитела можно получать посредством способов гибридомы, рекомбинантных, трансгенных или других способов, известных специалисту в данной

области.

[0092] «Человеческое антитело» (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как каркасные области, так и области CDR происходят из человеческих зародышевых последовательностей иммуноглобулинов. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из человеческих зародышевых последовательностей иммуноглобулинов. Человеческие антитела по настоящему изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые человеческими зародышевыми последовательностями иммуноглобулинов (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*). Однако, термин «человеческое антитело», в рамках изобретения, не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающего, такого как мышь, привиты в человеческие каркасные последовательности. Термины «человеческое антитело» и «полностью человеческое антитело» использованы синонимически.

[0093] «Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все из аминокислот вне CDR не относящегося к человеческому антителу, заменены на соответствующие аминокислоты, происходящие из человеческих иммуноглобулинов. В одном аспекте гуманизированной формы антитела, некоторые, большинство или все из аминокислот вне CDR заменены на аминокислоты из человеческих иммуноглобулинов, в то время как некоторые, большинство или все аминокислоты в пределах одной или нескольких CDR являются неизменными. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот являются допустимыми, при условии, что они не уничтожают способность антитела связывать конкретный антиген. «Гуманизированное антитело» сохраняет антигенную специфичность, сходную со специфичностью исходного антитела.

[0094] «Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области происходят из одного вида, и константные области происходят из другого вида, такого как антитело, в котором переменные области происходят из мышиного антитела, и константные области происходят из человеческого антитела.

[0095] «Антитело против антигена» относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело против LAG-3 специфически связывается с LAG-3, антитело против PD-1 специфически связывается с PD-1, антитело против PD-L1 специфически связывается с PD-L1, и антитело против CTLA-4 специфически связывается с CTLA-4.

[0096] «LAG-3» относится к гену-3 активации лимфоцитов. Термин «LAG-3» включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. Например, антитела, специфические для белка LAG-3 человека, могут, в конкретных случаях, вступать в перекрестную реакцию с белком LAG-3 из вида, отличного от человека. В других аспектах, антитела, специфические для белка LAG-3 человека, могут являться полностью

специфическими для белка LAG-3 человека и не имеют межвидовой или других типов перекрестной реакционной способности, или могут вступать в перекрестную реакцию с LAG-3 из другого конкретного вида, но не из всех других видов (например, могут вступать в перекрестную реакцию с LAG-3 обезьяны, но не с LAG-3 мыши). Термин «LAG-3 человека» относится к последовательности LAG-3 человека, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 человека, имеющая No. доступа в GenBank NP_002277. Термин «LAG-3 мыши» относится к последовательности LAG-3, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 мыши, имеющая No. доступа в GenBank NP_032505. LAG-3 также известен в данной области как, например, CD223. Последовательность LAG-3 человека может отличаться от LAG-3 человека из No. доступа в GenBank NP_002277 посредством наличия, например, консервативных мутаций или мутаций в неконсервативных областях, и LAG-3 имеет по существу такую же биологическую функцию, как LAG-3 человека из No. доступа в GenBank NP_002277. Например, биологической функцией LAG-3 человека является наличие эпитопа в внеклеточном домене LAG-3, который специфически связывается антителом по настоящему изобретению, или биологической функцией LAG-3 человека является связывание с молекулами МНС класса II.

[0097] «Белок-1 программируемой клеточной смерти» (PD-1) относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на предварительно активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Термин «PD-1», в рамках изобретения, включает PD-1 человека (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полную последовательность hPD-1 можно обнаружить под No. доступа в GenBank U64863. «PD-1» и «рецептор PD-1» использованы взаимозаменяемо в настоящем описании.

[0098] «Лиганд-1 программируемой клеточной смерти» (PD-L1) является одним из двух гликопротеиновых лигандов клеточной поверхности для PD-1 (где другой представляет собой PD-L2), которые осуществляют понижающую регуляцию активации Т-клеток и секреции цитокинов при связывании с PD-1. Термин «PD-L1», в рамках изобретения, включает PD-L1 человека (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полную последовательность hPD-L1 можно обнаружить под No. доступа в GenBank Q9NZQ7. Белок PD-L1 человека кодирован геном человека CD274 (ID гена в NCBI: 29126).

[0099] Термины «лиганд-2 программируемой клеточной смерти» и «PD-L2», в рамках изобретения, включают PD-L2 человека (hPD-L2), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L2, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L2. Полную последовательность hPD-L2 можно обнаружить под No. доступа в GenBank Q9BQ51.

[0100] «Антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов» (CTLA-4) относится к

иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также называемыми В7-1 и В7-2, соответственно). Термин «CTLA-4», в рамках изобретения, включает CTLA-4 человека (hCTLA-4), варианты, изоформы и видовые гомологи hCTLA-4, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hCTLA-4. Полную последовательность hCTLA-4 можно обнаружить под No. доступа в GenBank AAB59385.

[0101] «Т-клеточный рецептор-3 с иммуноглобулиновым доменом и доменом муцина» (TIM-3), также известный как клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2), относится к трансмембранному белку типа-I, который был первоначально идентифицирован на активированных продуцирующих IFN- γ Т-клетках (например, CD4+ Т-клетках-помощниках типа 1 и цитотоксических CD8+ Т-клетках) и как показано, индуцирует гибель или истощение Т-клеток после связывания с галектином-9. Термин «TIM-3», в рамках изобретения, включает TIM-3 человека (hTIM-3), варианты, изоформы и видовые гомологи hTIM-3, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hTIM-3. Идентифицированы две изоформы hTIM-3. Изоформа 1 (No. доступа в GenBank NP_116171) состоит из 301 аминокислот и представляет каноническую последовательность. Изоформа 2 (No. доступа в GenBank AAN20843) состоит из 142 аминокислот и является растворимой.

[0102] Термин «положительные по LAG-3» или «положительные по экспрессии LAG-3», в отношении экспрессии LAG-3, относится к доле клеток в тестируемом образце ткани, содержащем клетки опухолей и инфильтрующие опухоль воспалительные клетки, выше которой образец ткани оценивают как экспрессирующий LAG-3.

[0103] «Отрицательные по LAG-3» или «отрицательные по экспрессии LAG-3», относится к доле клеток в тестируемом образце ткани, содержащем клетки опухолей и инфильтрующие опухоль воспалительные клетки, которые не являются положительными по LAG-3 или положительными по экспрессии LAG-3.

[0104] Термин «положительные по PD-L1» или «положительные по экспрессии PD-L1», в отношении экспрессии PD-L1 на клеточной поверхности, относится к доле клеток в тестируемом образце ткани, содержащем клетки опухолей и инфильтрующие опухоль воспалительные клетки, выше которой образец оценивают как экспрессирующий PD-L1 на клеточной поверхности.

[0105] Термин «отрицательные по PD-L1» или «отрицательные по экспрессии PD-L1», в отношении экспрессии PD-L1 на клеточной поверхности, относится к доле клеток в тестируемом образце ткани, содержащем клетки опухолей и инфильтрующие опухоль воспалительные клетки, которые не являются положительными по PD-L1 или положительными по экспрессии PD-L1.

[0106] Термин «нагрузка мутаций опухоли» (ТМВ), в рамках изобретения, относится к количеству соматических мутаций в геноме опухоли и/или к количеству соматических мутаций на область в геноме опухоли. Зародышевые (наследованные)

варианты исключают при определении ТМВ, поскольку иммунная система имеет более высокую вероятность узнавания их как собственные. Нагрузка мутаций опухоли (ТМВ) может быть также использована взаимозаменяемо с «общим количеством мутаций в опухоли», «мутационной нагрузкой опухоли», или «общим мутационным количеством в опухоли».

[0107] «Субъект» включает любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает, но без ограничения, позвоночных, таких как нечеловекообразные приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В предпочтительных аспектах, субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» использованы взаимозаменяемо в настоящем описании.

[0108] «Введение» относится к физическому введению композиции, содержащей лекарственное средство, субъекту, с использованием любых из различных способов и систем для доставки, известных специалисту в данной области. Предпочтительные способы введения для иммунотерапии, например, антагониста LAG-3, включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные способы введения, например, посредством инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение», в рамках изобретения, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрелимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию, так же как электропорацию *in vivo*. В некоторых аспектах, состав вводят посредством непарентерального способа, в некоторых аспектах, перорально. Другие непарентеральные способы включают местный, эпидермальный способ введения или способ введения через слизистую оболочку, например, интраназально, вагинально, ректально, подъязычно или местно. Введение можно также проводить, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов.

[0109] «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу вмешательства или способа, осуществляемого для субъекта, или к введению действующего вещества субъекту с целью обращения, облегчения, уменьшения, ингибирования, замедления прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния, или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST) являются показателем эффективности лечения и представляют собой установленные правила, определяющие, когда опухоли отвечают, стабилизируются или прогрессируют в ходе лечения. RECIST 1.1 представляет собой современное руководство для измерения солидных опухолей и определения для объективной оценки изменения размера опухоли для использования в клинических

исследованиях злокачественных опухолей у взрослых и детей.

[0110] В рамках изобретения, «эффективное лечение» относится к лечению, оказывающему благоприятный эффект, например, облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может принимать форму улучшения по сравнению с исходным, т.е., улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, выполненным до начала лечения в соответствии со способом. Благоприятный эффект может также принимать форму ареста, замедления, задержки или стабилизации неблагоприятного прогрессирования маркера солидной опухоли. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение может, например, уменьшать боль пациента, уменьшать размер и/или количество очагов, может уменьшать или предотвращать метастазирование опухоли, и/или может замедлять рост опухоли.

[0111] Термин «эффективное количество» относится к количеству средства, которое обеспечивает желательный биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Этот результат может представлять собой уменьшение, облегчение, временное облегчение, снижение, задержку и/или смягчение одного или нескольких из признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желательное изменение биологической системы. Применительно к солидным опухолям, эффективное количество содержит количество, достаточное для того, вызвать уменьшение размера опухоли и/или уменьшение скорости роста опухоли (например, для супрессии роста опухоли), или для задержки другой нежелательной пролиферации клеток. В некоторых аспектах, эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержки рецидива опухоли. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений. Эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшать количество клеток злокачественных опухолей; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, задерживать, замедлять до некоторой степени и может останавливать инфильтрацию клеток злокачественных опухолей в периферические органы; (iv) ингибировать (т.е., замедлять до некоторой степени и может останавливать метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или задерживать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов, ассоциированных с злокачественной опухолью. В одном примере, «эффективное количество» представляет собой количество антитела против LAG-3 отдельно или количество антитела против LAG-3 и количество дополнительного лекарственного средства (например, антитела против PD-1), в комбинации, как клинически доказано, вызывающей значительное уменьшение злокачественной опухоли или замедление прогрессирования злокачественной опухоли, такой как солидная опухоль на поздней стадии.

[0112] В рамках изобретения, термины «фиксированная доза», «базовая доза» и «базовая-фиксированная доза» использованы взаимозаменяемо и обозначают дозу,

которую вводят пациенту, безотносительно массы или площади поверхности тела (BSA) пациента. Фиксированную или базовую дозу, таким образом, представляют не как дозу в мг/кг, но вместо этого, как абсолютное количество средства (например, количество в мкг или мг).

[0113] Использование термина «фиксированная комбинация доз», применительно к композиции по изобретению, означает, что два или более различных ингибитора, как описано в настоящем описании (например, антитело против LAG-3 и антитело против PD-1) в одной композиции присутствуют в композиции в конкретных (фиксированных) соотношениях друг с другом. В некоторых аспектах, фиксированная доза основана на массе (например, мг) ингибиторов. В конкретных аспектах, фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) ингибиторов. В некоторых аспектах, соотношение составляет по меньшей мере приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно 1:140, приблизительно 1:160, приблизительно 1:180, приблизительно 1:200, приблизительно 200:1, приблизительно 180:1, приблизительно 160:1, приблизительно 140:1, приблизительно 120:1, приблизительно 100:1, приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 2:1 мг первого ингибитора к мг второго ингибитора. Например, соотношение 3:1 первого антитела и второго антитела может означать, что флакон может содержать приблизительно 240 мг первого антитела и 80 мг второго антитела или приблизительно 3 мг/мл первого антитела и 1 мг/мл второго антитела.

[0114] Термин «основанная на массе доза», как обозначено в настоящем описании, означает, что дозу, которую вводят пациенту, рассчитывают на основании массы пациента. Например, когда для пациента с массой тела 60 кг необходимо 3 мг/кг антитела против LAG-3 в комбинации с 3 мг/кг антитела против PD-1, можно сразу вывести соответствующие количества антитела против LAG-3 (т.е., 180 мг) и антитела против PD-1 (т.е., 180 мг) из соотношения 1:1 фиксированной комбинации доз антитела против LAG3 и антитела против PD-1.

[0115] «Интервал дозирования», в рамках изобретения, обозначает количество времени, истекающее между множественными дозами состава, описанного в настоящем описании, вводимыми субъекту. Интервал дозирования можно, таким образом, указывать как диапазоны.

[0116] Термин «частота дозирования», в рамках изобретения, относится к частоте введения доз состава, описанного в настоящем описании, в данное время. Частоту дозирования можно указывать как количество доз на данное время, например, один раз в неделю или один раз в две недели и т.д.

[0117] Термины «приблизительно один раз в неделю», «один раз в приблизительно каждую неделю», «один раз в приблизительно каждые две недели», или любые другие сходные термины для интервала дозирования, в рамках изобретения, обозначают приблизительное количество, и «приблизительно один раз в неделю» или «один раз в приблизительно каждую неделю» могут включать каждые семь суток \pm двое суток, т.е., от каждых пяти суток до каждых девяти суток. Частота дозирования «один раз в неделю», таким образом, может представлять собой каждые пять суток, каждые шесть суток, каждые семь суток, каждые восемь суток или каждые девять суток. «Один раз в приблизительно каждые три недели» может включать каждые 21 суток \pm 3 суток, т.е., от каждых 25 суток до каждых 31 суток. Сходные приближения применимы, например, к одному разу в приблизительно каждые две недели, одному разу в приблизительно каждые четыре недели, одному разу в приблизительно каждые пять недель, одному разу в приблизительно каждые шесть недель, одному разу в приблизительно каждые семь недель, одному разу в приблизительно каждые восемь недель, одному разу в приблизительно каждые девять недель, одному разу в приблизительно каждые десять недель, одному разу в приблизительно каждые одиннадцать недель и одному разу в приблизительно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах, интервал дозирования один раз в приблизительно каждые шесть недель или один раз в приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любые сутки на первой неделе, и затем следующую дозу можно вводить на любые сутки на шестой или двенадцатой неделе, соответственно. В других аспектах, интервал дозирования один раз в приблизительно каждые шесть недель или один раз в приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят на конкретные сутки первой недели (например, понедельник) и затем следующую дозу вводят на такие же сутки шестой или двенадцатой недель (т.е., понедельник), соответственно.

[0118] «Неблагоприятное событие» (АЕ), в рамках изобретения, представляет собой любые неблагоприятные и, как правило, непреднамеренные или нежелательные признаки (включая аномальное лабораторное обнаружение), симптом или заболевание, ассоциированные с использованием медицинского лечения. Например, неблагоприятное событие может быть ассоциировано с активацией иммунной системы или размножением клеток иммунной системы (например, Т-клеток) в ответ на лечение. Медицинское лечение может иметь одно или несколько ассоциированных АЕ, и каждое АЕ может иметь одинаковый или различный уровень тяжести. Ссылка на способы, способные «изменять неблагоприятные события» обозначает режим лечения, который уменьшает встречаемость и/или тяжесть одного или нескольких АЕ, ассоциированных с использованием другого режима лечения.

[0119] Термин «опухоль», в рамках изобретения, относится к любой массе ткани, которая возникает в результате избыточного роста или пролиферации клеток, либо доброкачественных (нераковых), либо злокачественных (раковых), включая предраковые очаги.

[0120] В качестве примера, «противораковое средство» стимулирует регрессию злокачественной опухоли у субъекта. В предпочтительных аспектах, терапевтически эффективное количество лекарственного средства стимулирует регрессию злокачественной опухоли до точки уничтожения злокачественной опухоли. «Стимуляция регрессии злокачественной опухоли» означает, что введение эффективного количества противоракового средства, отдельно или в комбинации с другим средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и длительности свободных от симптома периодов или к предотвращению повреждения или нетрудоспособности из-за поражения заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность», применительно к лечению, включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства стимулировать регрессию злокачественной опухоли у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности, или к другим неблагоприятным физиологическим эффектам на уровне клетки, органа и/или организма (неблагоприятным эффектам), возникающим в результате введения средства.

[0121] В качестве примера, для лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоракового средства предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли на по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 60%, или по меньшей мере приблизительно 80%, относительно не подвергнутых лечению субъектов. В других аспектах настоящего изобретения, регрессия опухоли может поддаваться наблюдению и продолжаться в течение периода по меньшей мере приблизительно 20 суток, по меньшей мере приблизительно 40 суток или по меньшей мере приблизительно 60 суток. Несмотря на эти окончательные измерения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств должна также учитывать связанные с иммунитетом паттерны ответа.

[0122] В рамках изобретения, «иммуноонкологическая» терапия или «I-O», или «IO» терапия относится к терапии, которая включает использование иммунного ответа на мишень и лечение опухоли у субъекта. Таким образом, в рамках изобретения, I-O терапия представляет собой тип противораковой терапии. В некоторых аспектах, I-O терапия включает введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В некоторых аспектах, I-O терапия включает введение субъекту иммуноцита, например, Т-клетки, например, модифицированной Т-клетки, например, Т-клетки, модифицированной для экспрессии химерного рецептора антигена или конкретного Т-клеточного рецептора.

В некоторых аспектах, I-O терапия включает введение терапевтической вакцины субъекту. В некоторых аспектах, I-O терапия включает введение цитокина или хемокина субъекту. В некоторых аспектах, I-O терапия включает введение интерлейкина субъекту. В некоторых аспектах, I-O терапия включает введение интерферона субъекту. В некоторых аспектах, I-O терапия включает введение колониестимулирующего фактора субъекту.

[0123] «Иммунный ответ» относится к действию клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, клеток естественных киллеров (NK), макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток и нейтрофилов) и растворимых макромолекул, продуцированных любыми из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), которое приводит к избирательному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или выведению из организма позвоночного проникающих патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, злокачественных или других аномальных клеток, или, в случаях аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека.

[0124] «Инфильтрующая опухоль воспалительная клетка» или «опухолеассоциированная воспалительная клетка» представляет собой любой тип клетки, которая, как правило, участвует в воспалительном ответе у субъекта и которая инфильтрует ткань опухоли. Такие клетки включают инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL), макрофаги, моноциты, эозинофилы, гистиоциты и дендритные клетки.

[0125] Термин «образец опухоли», в рамках изобретения, относится к материалу опухоли, выделенному из опухоли субъекта. Образец опухоли может содержать любую часть опухоли, подходящую для определения экспрессии белка-мишени (например, LAG-3, MHC класса II, и/или антигена опухоли), например, посредством иммуногистохимии (ИНС). В одном аспекте, образец опухоли представляет собой биоптат ткани опухоли, например, фиксированную формалином, погруженную в парафин (FFPE) ткань опухоли или свежемороженную ткань опухоли, или т.п. В другом аспекте, образец опухоли можно нарезать на множество срезов опухоли. В других аспектах, получают множество серийных срезов образца опухоли.

[0126] Различные аспекты настоящего изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

II. Способы по настоящему изобретению

[0127] Настоящее изобретение относится к способам увеличения эффективности терапии антагонистом LAG-3, посредством идентификации или отбора субъекта-человека или популяции субъектов-людей, подходящих для терапии или способных отвечать на терапию антагонистом LAG-3. Способы, представленные в настоящем описании, направлены на получение количественных пространственных профилей субъектов-людей, подходящих для терапии или способных отвечать на терапию антагонистом LAG-3. В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли, например, уменьшения объема и/или роста опухоли, у нуждающегося в этом

субъекта-человека, включающему введение антагониста гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3) субъекту, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель плотности LAG-3 (LAG-3-D), (ii) высокий показатель доли LAG-3 (LAG-3-P), или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта.

[0128] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающему (a) идентификацию субъекта, имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P, или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, и (b) введение антагониста LAG-3 субъекту.

[0129] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу идентификации или отбора субъекта-человека, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, включающему расчет (i) показателя LAG-3-D, (ii) показателя LAG-3-P, или (iii) как показателя LAG-3-D, так и показателя LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, нуждающегося в терапии антагонистом LAG-3. В некоторых аспектах, для субъекта показан высокий показатель LAG-3-D, высокий показатель LAG-3-P, или как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P. В некоторых аспектах, способ дополнительно включает введение антагониста LAG-3 субъекту. В некоторых аспектах, субъект, идентифицированный или отобранный посредством способа по настоящему изобретению, является способным отвечать на терапию антагонистом LAG-3.

[0130] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к антагонисту LAG-3 для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P образца опухоли, полученного от субъекта.

[0131] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к антагонисту LAG-3 для идентификации или отбора субъекта, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, где рассчитывают (i) показатель LAG-3-D, (ii) показатель LAG-3-P, или (iii) как показатель LAG-3-D, так и показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта. В некоторых аспектах, для субъекта показан высокий показатель LAG-3-D, высокий показатель LAG-3-P, или как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P. В некоторых аспектах, субъект, идентифицированный или отобранный посредством способа по настоящему изобретению, является способным отвечать на терапию антагонистом LAG-3.

II.A. Показатели LAG-3-D и показатели LAG-3-P

[0132] Показатель LAG-3-D, по настоящему изобретению, можно определять посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих главный комплекс

гистосовместимости класса II (MHC II), в образце опухоли. В некоторых аспектах, показатель LAG-3-D рассчитывают как (i) количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от клеток опухолей, экспрессирующих MHC II, деленное на (ii) площадь опухоли (мм^2) образца опухоли.

[0133] Показатель LAG-3-P, по настоящему изобретению, можно определять посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих MHC II, в образце опухоли. В некоторых аспектах, показатель LAG-3-P рассчитывают как (i) количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от клетки опухоли, экспрессирующей MHC II, деленное на (ii) общее количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, в образце опухоли.

[0134] В некоторых аспектах, присутствует близость между клеточной поверхностью Т-клетки, экспрессирующей LAG-3, и клеточной поверхностью клетки опухоли, экспрессирующей MHC II.

[0135] В некоторых аспектах, присутствует близость между ядром Т-клетки, экспрессирующей LAG-3, и ядром клетки опухоли, экспрессирующей MHC II.

[0136] В некоторых аспектах, присутствует близость между LAG-3 и MHC класса II и/или между LAG-3 и антигеном опухоли, экспрессированным на клетках опухолей.

[0137] В некоторых аспектах, близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 50 мкм, равно или менее, чем приблизительно 45 мкм, равно или менее, чем приблизительно 40 мкм, равно или менее, чем приблизительно 35 мкм, или равно или менее, чем приблизительно 30 мкм. В некоторых аспектах, близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 50 мкм. В некоторых аспектах, близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 40 мкм. В некоторых аспектах, близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 35 мкм. В некоторых аспектах, близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 30 мкм.

[0138] В некоторых аспектах, образец опухоли содержит один или несколько срезов опухоли, происходящих из биопсии опухоли или резекции ткани опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат фиксированную формалином, погруженную в парафин ткань опухоли или свежемороженную ткань опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат серийно полученные срезы опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли окрашивают посредством иммуногистохимии (ИНС). В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат один срез опухоли, два среза опухоли, три среза опухоли, четыре среза опухоли, пять срезов опухоли, шесть срезов опухоли, семь срезов опухоли, восемь срезов опухоли, девять срезов опухоли, десять срезов опухоли, 11 срезов опухоли, 12 срезов опухоли, 13 срезов опухоли, 14 срезов опухоли, 15 срезов опухоли, 16 срезов опухоли, 17 срезов опухоли, 18 срезов опухоли, 19 срезов опухоли, 20 срезов опухоли, 21 срез опухоли, 22 среза опухоли, 23 среза опухоли, 24 среза опухоли, 25 срезов опухоли, 26 срезов опухоли, 27 срезов опухоли, 28 срезов опухоли, 29 срезов опухоли или 30 срезов опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат

три среза опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат 15 срезов опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат 18 срезов опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат 20 срезов опухоли. В некоторых аспектах, один или несколько срезов опухоли содержат 21 срез опухоли.

[0139] В некоторых аспектах, один срез опухоли из образца опухоли окрашивают по LAG-3 и/или МНС II. В некоторых аспектах, срез опухоли дополнительно окрашивают по антигену опухоли. В некоторых аспектах, антиген опухоли представляет собой пан-цитокератин (СК). В некоторых аспектах, один срез опухоли для образца опухоли окрашивают по всем трем маркерам, т.е., LAG-3, МНС класса II и антигену опухоли (например, пан-СК).

[0140] В некоторых аспектах, образец опухоли содержит первый срез опухоли, окрашенный по LAG-3, второй срез опухоли, окрашенный по МНС II, и третий срез опухоли, окрашенный по антигену опухоли. В некоторых аспектах, первый срез опухоли, второй срез опухоли, и третий срез опухоли серийно получают из образца опухоли. В некоторых аспектах, образец опухоли содержит первую группу срезов опухоли (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 срезов опухоли), окрашенных по LAG-3, вторую группу срезов опухоли (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 срезов опухоли), окрашенных по МНС II, и третью группу срезов опухоли (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 срезов опухоли), окрашенных по антигену опухоли. В некоторых аспектах, первую группу, вторую группу и третью группу срезов опухоли серийно получают из образца опухоли.

[0141] В некоторых аспектах, показатели LAG-3-D и показатели LAG-3-P определяют посредством получения количественных пространственных профилей. В некоторых аспектах, получение количественных пространственных профилей представляет собой цифровой пространственный анализ.

[0142] В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-D составляет по меньшей мере приблизительно 5 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 6 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 7 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 8 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 9 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 10 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 11 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 12 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 13 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 14 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 15 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 16 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 17 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 18 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 19 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 20 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 25 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 30 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 35 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 40 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 45 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 50 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 55 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 60

между по меньшей мере приблизительно 40% и приблизительно 100%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 40%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 45%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 50%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 55%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 60%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 65%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 70%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 75%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 100%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет между по меньшей мере приблизительно 40% и приблизительно 100%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет между по меньшей мере приблизительно 50% и приблизительно 100%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет между по меньшей мере приблизительно 60% и приблизительно 100%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет между по меньшей мере приблизительно 70% и приблизительно 100%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет между по меньшей мере приблизительно 80% и приблизительно 100%. В некоторых аспектах, высокий показатель LAG-3-P составляет между по меньшей мере приблизительно 90% и приблизительно 100%.

II.B. Антагонисты LAG-3 и виды комбинированной терапии

[0144] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способам и применениям для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающим введение антагониста LAG-3 субъекту. В некоторых аспектах, субъекта подвергают монотерапии антагонистом LAG-3, например, где субъекту не вводят одно или несколько дополнительных лекарственных средств (например, противораковое средство).

[0145] В некоторых аспектах, субъекта подвергают комбинированной терапии, например, где субъекту вводят антагонист LAG-3 и одно или несколько дополнительных лекарственных средств (например, противораковое средство).

[0146] В некоторых аспектах, способы и применения для лечения злокачественной опухоли дополнительно включают введение дополнительного ингибитора контрольной точки субъекту. В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки содержит антитело против PD-1, антитело против CTLA-4, антитело против TIM3, антитело против PD-L1

или любую их комбинацию. В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки содержит антитело против PD-1. В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки содержит антитело против PD-L1.

II.B.1. Антагонисты LAG-3

[0147] В рамках изобретения, антагонист LAG-3 включает, но без ограничения, связывающие LAG-3 средства, например, антитело против LAG-3, и растворимые полипептиды LAG-3, например, слитый белок, содержащий внеклеточную часть LAG-3. Термин «антагонист LAG-3», в рамках изобретения, является взаимозаменяемым с термином «ингибитор LAG-3».

[0148] 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 связывающий лиганд фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах, растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит группу, увеличивающую время полужизни. В некоторых аспектах, группа, увеличивающая время полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, связывающий иммуноглобулин полипептид, иммуноглобулин G (IgG), связывающий альбумин полипептид (ABP), группу пасилирования, группу гэкилирования, XTEN, группу пегилирования, область 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.

[0149] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0150] Антитела против LAG-3 (или домены VH/VL, происходящие из них), пригодные для использования по настоящему изобретению, можно получать с использованием способов, хорошо известных в данной области. Альтернативно, можно использовать известные в данной области антитела против LAG-3. Антитела, которые связываются с LAG-3, описаны, например, в Международной патентной публикации No. WO/2015/042246 и Патентных публикациях США No. 2014/0093511 и 2011/0150892, полное содержание каждой из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

[0151] Иллюстративное антитело против LAG-3, которое можно использовать по настоящему изобретению, представляет собой 25F7 (описанное в Патентной публикации США No. 2011/0150892). Дополнительное иллюстративное антитело против LAG-3, которое можно использовать по настоящему изобретению, представляет собой BMS-986016 (релатлимаб). В некоторых аспектах, антитело против LAG-3, которое можно использовать по настоящему изобретению, вступает в перекрестную конкуренцию с 25F7

или BMS-986016 (релатлимабом) за связывание с LAG-3 человека. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3, которое можно использовать по настоящему изобретению, связывается с таким же эпитопом, как и 25F7 или BMS-986016 (релатлимаб).

[0152] Другие известные в данной области антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, включают IMP731 (H5L7BW), описанное в US 2011/007023, МК-4280 (28G-10), описанное в WO2016028672, REGN3767 (фианлимаб), описанное в Burova E, et al., J. Immunother. Cancer (2016); 4(Supp. 1):P195, гуманизированное BAP050, описанное в WO2017/019894, GSK2831781, IMP-701 (LAG-525; иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017 и AGEN1746. Эти и другие антитела против LAG-3, которые можно использовать по заявленному изобретению, можно обнаружить, например, в: US 10188730, WO 2016/028672, WO 2017/106129, WO2017/062888, WO2009/044273, WO2018/069500, WO2016/126858, WO2014/179664, WO2016/200782, WO2015/200119, WO2017/019846, WO2017/198741, WO2017/220555, WO2017/220569, WO2018/071500, WO2017/015560, WO2017/025498, WO2017/087589, WO2017/087901, WO2018/083087, WO2017/149143, WO2017/219995, US2017/0260271, WO2017/086367, WO2017/086419, WO2018/034227, WO2018/185046, WO2018/185043, WO2018/217940, WO19/011306, WO2018/208868, WO2014/140180, WO2018/201096, WO2018/204374 и WO2019/018730. Полное содержание каждой из этих ссылок приведено в настоящем описании посредством ссылки.

[0153] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с LAG-3 человека и вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с LAG-3 человека с любым антителом против LAG-3, описанным в настоящем описании, например, релатлимабом. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 связывается с таким же эпитопом, как и любое из антител против LAG-3, описанных в настоящем описании, например, релатлимаб.

[0154] В некоторых аспектах, антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с LAG-3 человека с любым антителом против LAG-3, или связываются с такой же областью эпитопа, как и любое антитело против LAG-3, описанное в настоящем описании, например, релатлимаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения субъектам-людям, эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные, или человеческие антитела. Такие химерные, модифицированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получать и выделять посредством способов, хорошо известных в данной области.

[0155] Способность антител вступать в перекрестную конкуренцию за связывание с антигеном показывает, что антитела связываются с такой же областью эпитопа антигена и стерически затрудняют связывание других перекрестно конкурирующих антител с этой конкретной областью эпитопа. Ожидают, что эти перекрестно конкурирующие антитела

имеют функциональные свойства, очень сходные со свойствами эталонного антитела, например, релатлимаба, благодаря их связыванию с такой же областью эпитопа. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их способности вступать в перекрестную конкуренцию в стандартных анализах связывания, таких как анализ Вiасоре, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0156] Антитела против LAG-3, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител. В достаточной степени показано, что функцию антитела связывания антигена можно осуществлять посредством фрагментов полноразмерного антитела.

[0157] Биоаналоги любых из антител против LAG-3, описанных в настоящем описании, также можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению.

[0158] В других аспектах, антитело против LAG-3 имеет CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи любых из антител против LAG-3, описанных в настоящем описании, например, релатлимаба. Соответственно, в одном аспекте, антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VH антитела против LAG-3, описанного в настоящем описании, например, релатлимаба, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VL антитела, например, релатлимаба. В другом аспекте, антитело против LAG-3 содержит области VH и/или VL любых из антител против LAG-3, описанных в настоящем описании, например, релатлимаба.

[0159] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

[0160] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизированное, человеческое или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах, мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0161] 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.

[0162] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), LAG-525 (IMP-701, иерамилимаб), МК-4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), TSR-033, TSR-075, Sym022, FS-118, IMP731 (H5L7BW), GSK2831781, гуманизированный ВАР050, аLAG3(0414), аLAG3(0416), XmAb22841, MGD013, BI754111, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746 или содержит их антигенсвязывающую часть

[0163] В конкретных аспектах, антитело против LAG-3 используют для определения экспрессии LAG-3. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 отбирают

по его способности связываться с LAG-3 в фиксированных формалином, погруженных в парафин (FFPE) образцах ткани. В других аспектах, антитело против LAG-3 является способным связываться с LAG-3 в замороженных тканях. В следующих аспектах, антитело против LAG-3 является способным отличать связанные с мембраной, цитоплазматические, и/или растворимые формы LAG-3.

[0164] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3, которое можно использовать для анализа, детекции и/или количественной оценки экспрессии LAG-3, в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, представляет собой мышинное моноклональное антитело IgG1 17B4 против LAG-3 человека или его антигенсвязывающий фрагмент. См., например, Matsuzaki, J et al.; PNAS 107, 7875 (2010).

II.B.2 Дополнительные лекарственные средства и виды терапии

[0165] В некоторых аспектах, способы и применения по настоящему изобретению дополнительно включают введение субъекту дополнительного лекарственного средства и/или его подвергание противораковой терапии.

[0166] Дополнительная противораковая терапия может включать любую терапию, известную в данной области для лечения опухоли у субъекта и/или любую стандартную в клинической практике терапию, как описано в настоящем описании. В некоторых аспектах, дополнительная противораковая терапия включает хирургию, радиотерапию, химиотерапию, иммунотерапию или любую их комбинацию. В некоторых аспектах, дополнительная противораковая терапия включает химиотерапию, включая любое химиотерапевтическое средство, описанное в настоящем описании. В некоторых аспектах, химиотерапия включает двухкомпонентную химиотерапию препаратами платины.

[0167] В некоторых аспектах, дополнительное лекарственное средство содержит противораковое средство. В некоторых аспектах, противораковое средство содержит ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, средство на основе платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0168] В некоторых аспектах, ингибитор тирозинкиназы содержит сорафениб (например, тозилат сорафениба, также известный как НЕКСАВАР®), ленватиниб (например, мезилат ленватиниба, также известный как ЛЕНВИМА®), регорафениб (например, СТИВАРГА®), кабозантиниб (например, кабозантиниб-S-малат, также известный как КАБОМЕТИКС®), сунитиниб (например, малат сунитиниба, также известный как СУТЕНТ®), бриваниб, линифаниб, эрлотиниб (например, гидрохлорид эрлотиниба, также известный как ТАРЦЕВА®), пемигатиниб (также известный как ПЕМАЗИР™), эверолимус (также известный как АФИНИТОР® или ЗОРТРЕСС®), гефитиниб (ИРЕССА®), иматиниб (например, мезилат иматиниба), лапатиниб (например, дитозилат лапатиниба, также известный как ТАЙКЕРБ®), нилотиниб (например, гидрохлорид нилотиниба, также известный как ТАСИГНА®), пазопаниб (например,

гидрохлорид пазопаниба, также известный как ВОТРИЕНТ®), темсиролимус (также известный как ТОРИСЕЛ®) или любую их комбинацию.

[0169] В некоторых аспектах, антиангиогенное средство содержит ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецепторной тирозинкиназы с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка теплового шока 70-1А (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любую их комбинацию. В некоторых аспектах, антиангиогенное средство содержит бевацизумаб (также известный как АВАСТИН®), рамуцирумаб (также известный как ЦИРАМЗА®), афлиберцепт (также известный как ЭЙЛЕА® или ЗАЛТРАП®), танибирумаб, оларатумаб (также известный как ЛАРТРУВО™), несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, ТАК-701, онартузумаб, эмибетузумаб, или любую их комбинацию.

[0170] В некоторых аспектах, стимулятор контрольной точки содержит агонист В7-1, В7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, рецептора 3 клеточной смерти (DR3), CD28H или любую их комбинацию.

[0171] В некоторых аспектах, химиотерапевтическое средство содержит алкилирующее средство, антимаболит, антинеопластический антибиотик, ингибитор митоза, гормон или модулятор гормона, ингибитор протеинтирозинкиназы, ингибитор эпидермального фактора роста, ингибитор протеасомы, другое неопластическое средство, или любую их комбинацию.

[0172] В некоторых аспектах, иммунотерапевтическое средство содержит антитело, которое специфически связывает ICOS, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), NKG2A, CD27, CD96, GITR, медиатор проникновения вируса герпеса (HVEM), PD-1, PD-L1, CTLA-4, BTLA, TIM-3, A2aR, подобный лектину рецептор G1 клеток-киллеров (KLRG-1), рецептор 2B4 естественных клеток-киллеров (CD244), CD160, TIGIT, VISTA, KIR, TGFβ, IL-10, IL-8, В7-Н4, лиганд Fas, CSF1R, CXCR4, мезотелин, CEACAM-1, CD52, HER2, MICA, MICB или любую их комбинацию.

[0173] В некоторых аспектах, средство на основе платины содержит цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин, триплатин (например, тетранитрат триплатина), липоплатин, фенантриплатин или любую их комбинацию.

[0174] В некоторых аспектах, алкилирующее средство содержит алтретамин, бендамустин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, декарбазин, ифосфамид, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, оксалиплатин, прокарбазин, стрептозоцин, темозололмид, тиотепа или любую их комбинацию.

[0175] В некоторых аспектах, таксан содержит паклитаксел, связанный с альбумином паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел или любую их комбинацию.

[0176] В некоторых аспектах, аналог нуклеозида содержит цитарабин, гемцитабин, ламивудин, энтекавир, телбувидин или любую их комбинацию.

[0177] В некоторых аспектах, антиметаболит содержит капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, флоксуридин, флударабин, фторурацил, гемцитабин, меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед, пентостатин, пралатрексад, тиогуанин или любую их комбинацию.

[0178] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор топоизомеразы содержит этопозид, митоксантрон, доксорубицин, иринотекан, топотекан, камптотецин или любую их комбинацию.

[0179] В некоторых аспектах, антрациклин представляет собой доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин или любую их комбинацию.

[0180] В некоторых аспектах, алкалоид барвинка представляет собой винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, винкаминол, винеридин, винбурнин, или любую их комбинацию.

II.B.3 Ингибиторы контрольных точек

[0181] В некоторых аспектах, противораковое средство, которое вводят в качестве дополнительного лекарственного средства в способах по настоящему изобретению, представляет собой ингибитор контрольной точки.

[0182] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки содержит ингибитор пути программируемой гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым доменом и доменом ITIM (TIGIT), ингибитор Т-клеточного рецептора-3 с иммуноглобулиновым доменом и доменом муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенуатора (BTLA), ингибитор супрессора активации Т-клеток, содержащего V-домен Ig (VISTA), ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами родственного TNFR белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы-1 клеточной адгезии (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка с преобладанием повторов гликопротеина A (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка-1 программируемой клеточной смерти (PD1H), ингибитор ассоциированного с

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

II.В.4. Ингибиторы пути PD-1

[0183] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки для использования в способах и применениях по настоящему изобретению содержит ингибитор пути PD-1.

[0184] В некоторых аспектах, ингибитор пути PD-1 представляет собой ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1.

[0185] В некоторых аспектах, ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой малую молекулу.

[0186] В некоторых аспектах, ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой мидимолекулу.

[0187] В некоторых аспектах, ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой макроциклический пептид.

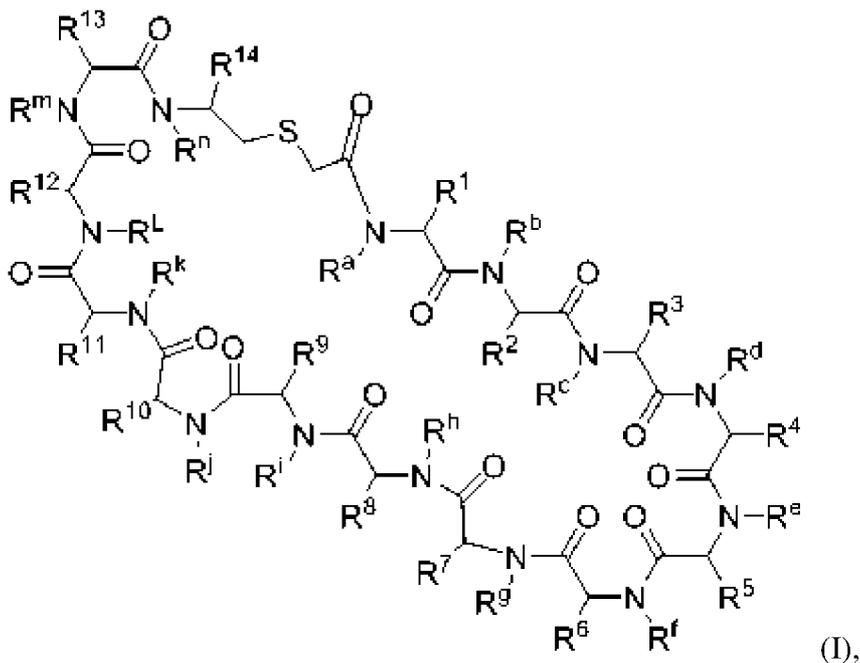
[0188] В конкретных аспектах, ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет собой BMS-986189.

[0189] В некоторых аспектах, ингибитор PD-1 представляет собой ингибитор, описанный в Международной публикации No. WO2014/151634, полное содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки.

[0190] В некоторых аспектах, ингибитор PD-1 представляет собой INCMGA00012 (Insight Pharmaceuticals).

[0191] В некоторых аспектах, ингибитор PD-1 содержит комбинацию антитела против PD-1, описанного в настоящем описании, и низкомолекулярного ингибитора PD-1.

[0192] В некоторых аспектах, ингибитор PD-L1 содержит мидимолекулу, имеющую формулу, указанную в формуле (I):



где R^1 - R^{13} представляют собой боковые цепи аминокислот, R^a - R^n представляют собой водород, метил, или формируют кольцо с присоединенной к соседнему атому

группой R, и R¹⁴ представляет собой -C(O)NHR¹⁵, где R¹⁵ представляет собой водород, или остаток глицина, необязательно, замещенный дополнительными остатками глицина и/или хвостами, которые могут улучшать фармакокинетические свойства. В некоторых аспектах, ингибитор PD-L1 содержит соединение, описанное в Международной публикации No. WO2014/151634, полное содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки. В некоторых аспектах, ингибитор PD-L1 содержит соединение, описанное в Международной публикации No. WO2016/039749, WO2016/149351, WO2016/077518, WO2016/100285, WO2016/100608, WO2016/126646, WO2016/057624, WO2017/151830, WO2017/176608, WO2018/085750, WO2018/237153, или WO2019/070643, полное содержание каждой из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

[0193] В некоторых аспектах, ингибитор PD-L1 содержит низкомолекулярный ингибитор PD-L1, описанный в Международной публикации No. WO2015/034820, WO2015/160641, WO2018/044963, WO2017/066227, WO2018/009505, WO2018/183171, WO2018/118848, WO2019/147662, или WO2019/169123, полное содержание каждой из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки

[0194] 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 связывающий лиганд фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах, растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит группу, увеличивающую время полужизни. В некоторых аспектах, группа, увеличивающая время полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, связывающий иммуноглобулин полипептид, иммуноглобулин G (IgG), связывающий альбумин полипептид (ABP), группу пасилирования, группу гэкилирования, XTEN, группу пегилирования, область Fc или любую их комбинацию. В некоторых аспектах, растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224 (см., например, US 2013/0017199).

[0195] В некоторых аспектах, ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

II.B.4.a Антитела против PD-1

[0196] Антитела против PD-1, известные в данной области, можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению. Различные человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, описаны в Патенте США No. 8008449. Показано, что антитела против PD-1 человека, описанные в Патенте США No. 8008449, имеют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее, как определено посредством 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 смешанной

культуры лимфоцитов (MLR); (d) увеличивают продукцию интерферона- γ в анализе MLR; (e) увеличивают секрецию IL-2 в анализе MLR; (f) связываются с PD-1 человека и PD-1 яванского макака; (g) ингибируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулируют ответы антигенспецифических клеток памяти; (i) стимулируют ответы антител; и (j) ингибируют рост клеток опухолей *in vivo*. Антитела против PD-1, которые можно использовать по настоящему изобретению, включают моноклональные антитела которые специфически связываются с PD-1 человека и имеют по меньшей мере одну, в некоторых аспектах, по меньшей мере пять, из предшествующих характеристик.

[0197] Другие моноклональные антитела против PD-1 описаны, например, в Патентах США No. 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, Патентной публикации США No. 2016/0272708, и Публикациях PCT No. 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 приведено в настоящем описании посредством ссылок.

[0198] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 выбрано из группы, состоящей из ниволумаба (также известного как ОПДИВО[®], 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаба (Merck; также известного как КЕЙТРУДА[®], ламбролизумаб и МК-3475; см. WO2008/156712), PDR001 (Novartis; также известного как спартализумаб; см. WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известного как AMP-514; см. WO 2012/145493), цемиплимаба (Regeneron; также известного как ЛИБТАЙО[®] или REGN-2810; см. WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; также известного как торипалимаб; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), PF-06801591 (Pfizer; также известного как сасанлимаб; US 2016/0159905), BGB-A317 (Beigene; также известного 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 известного как SHR-1210 или камрелизумаб; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical; также известного как ANB011 или достарлимаб; см. WO2014/179664), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; также известного как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 (Macrogenics, см. WO 2017/19846), BCD-100 (Biocad; Kaplan et al., mAbs 10(2):183-203 (2018)), IBI308 (Innovent; также известного 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).

[0199] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с PD-1 человека с любым антителом против PD-1, описанным в настоящем описании, например, ниволумабом (см., например, Патент США No. 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). В некоторых аспектах, антитело против PD-1 связывается с таким же эпитопом, как и любое из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумаб.

[0200] В некоторых аспектах, антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с PD-1 человека с любым антителом, или связываются с такой же областью эпитопа, как и любое антитело против PD-1, описанное в настоящем описании, например, ниволумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения субъектам-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 получать и выделять посредством способов, хорошо известных в данной области.

[0201] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0202] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, 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 пути передачи PD-1 сигнала. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, «антитело» против PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связываются с рецептором PD-1 и имеют функциональные свойства, сходные со свойствами полноразмерных антител, в ингибировании связывания лиганда и повышающей регуляции иммунной системы. В конкретных аспектах, антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть вступает в перекрестную конкуренцию с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

[0203] Ниволумаб представляет собой полностью человеческое антитело IgG4 (S228P), являющееся ингибитором иммунной контрольной точки PD-1, который избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), таким образом, блокируя понижающую регуляцию противоопухолевых функций Т-клеток (Патент США No. 8008449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56).

[0204] Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 (S228P), нацеленное против рецептора клеточной поверхности PD-1 человека. Пембролизумаб описан, например, в Патентах США No. 8354509 и 8900587.

[0205] Биоаналоги любых из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, также можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению.

[0206] В других аспектах, антитело против PD-1 имеет CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи любых из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумаба. Соответственно, в одном аспекте антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VH антитела против PD-1, описанного в настоящем описании, например, ниволумаба, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VL антитела, например, ниволумаба. В другом аспекте антитело против PD-1 содержит области VH и/или VL любых из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумаба.

[0207] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0208] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизованное, человеческое или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах, мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0209] 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.

[0210] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 вступает в перекрестную конкуренцию с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

[0211] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 связывается с таким же эпитопом, как и ниволумаб.

[0212] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой биоаналог ниволумаба.

[0213] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб.

[0214] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 вступает в перекрестную конкуренцию с пембролизумабом за связывание с PD-1 человека.

[0215] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 связывается с таким же эпитопом, как и пембролизумаб.

[0216] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой биоаналог пембролизумаба.

[0217] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0218] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001, MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-

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

II.B.4.b Антитела против PD-L1

[0219] В конкретных аспектах, антителом против PD-L1 заменяют антитело против PD-1 в любом из способов или применений, описанных в настоящем описании.

[0220] Антитела против PD-L1, известные в данной области, можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению. Примеры антител против PD-L1, которые можно использовать в композициях и способах по настоящему изобретению, включают антитела, описанные в Патенте США No. 9580507. Показано, что моноклональные антитела против PD-L1 человека, описанные в Патенте США No. 9580507, имеют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-L1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) увеличивают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR); (c) увеличивают продукцию интерферона- γ в анализе MLR; (d) увеличивают секрецию IL-2 в анализе MLR; (e) стимулируют ответы антител; и (f) обращают эффект регуляторных Т-клеток на эффекторные Т-клетки и/или дендритные клетки. Антитела против PD-L1, применимые по настоящему изобретению, включают моноклональные антитела которые специфически связываются с PD-L1 человека и имеют по меньшей мере одну, в некоторых аспектах, по меньшей мере пять, из предшествующих характеристик.

[0221] В конкретных аспектах, антитело против PD-L1 выбрано из группы, состоящей из BMS-936559 (также известного как 12A4, MDX-1105; см., например, Патент США No. 7943743 и WO 2013/173223), атезолизумаба (Roche; также известного как ТЕЦЕНТРИК®, MPDL3280A, RG7446; см. US 8217149; см. также, Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), дурвалумаба (AstraZeneca; также известного как ИМФИНЗИ™, MEDI-4736; см. WO 2011/066389), авелумаба (Pfizer; также известного как БАВЕНСИО®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), BGB-A333 (BeiGene; см. Desai et al., JCO 36 (15suppl):TPS3113 (2018)), ICO 36 и СК-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)).

[0222] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с PD-L1 человека с любым антителом против PD-L1, описанным в настоящем описании, например, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом. В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 связывается с таким же эпитопом, как и любое из антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. В конкретных аспектах, антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с PD-L1 человека с любым

антителом, или связываются с такой же областью эпитопа, как и любое антитело против PD-L1, описанное в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения субъектам-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 получать и выделять посредством способов, хорошо известных в данной области.

[0223] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0224] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, представляют собой, антитела которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1, и ингибируют иммуносупрессивный эффект пути передачи сигнала PD-1. В любом из способов или применений, описанных в настоящем описании, «антитело» против PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связываются с PD-L1 и имеют функциональные свойства, сходные со свойствами полноразмерных антител, в ингибировании связывания рецептора и повышающей регуляции иммунной системы. В конкретных аспектах, антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть вступает в перекрестную конкуренцию с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

[0225] Биоаналоги любых из антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, также можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению.

[0226] В других аспектах, антитело против PD-L1 имеет CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи любых из антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, например, атезолизумаба. Соответственно, в одном аспекте, антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VH антитела против PD-L1, описанного в настоящем описании, например, атезолизумаба, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VL антитела, например, атезолизумаба. В другом аспекте, антитело против PD-L1 содержит области VH и/или VL любых из антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, например, атезолизумаба.

[0227] В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0228] В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизированное, человеческое или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах, мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0229] В некоторых аспектах, антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0230] 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.

II.B.5. Антитела против CTLA-4

[0231] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки, описанный в настоящем описании, содержит ингибитор CTLA-4. В некоторых аспектах, ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0232] Антитела против CTLA-4, известные в данной области, можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению. Антитела против CTLA-4 по настоящему изобретению связываются с CTLA-4 человека таким образом, чтобы нарушать взаимодействие CTLA-4 с рецептором B7 человека. Поскольку взаимодействие CTLA-4 с B7 передает сигнал, приводящий к инактивации T-клеток, несущих CTLA-4 рецептор, нарушение взаимодействия эффективно индуцирует, усиливает или продлевает активацию таких T-клеток, таким образом, индуцируя, усиливая или продлевая иммунный ответ.

[0233] Человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 с высокой аффинностью, описаны в Патенте США No. 6984720. Другие моноклональные антитела против CTLA-4 описаны, например, в Патентах США No. 5977318, 6051227, 6682736 и 7034121 и Международных публикациях No. WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237 и WO 2000/037504, полное содержание каждой из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки. Показано, что моноклональные антитела против CTLA-4 человека, описанные в Патенте США No. 6984720, имеют одну или несколько из следующих характеристик: (a) специфически связываются с CTLA-4 человека с аффинностью связывания, отражаемой равновесной константой связывания (K_d) по меньшей мере приблизительно 10^7 M⁻¹, или приблизительно 10^9 M⁻¹, или от приблизительно 10^{10} M⁻¹ до 10^{11} M⁻¹ или выше, как определено посредством анализа Biacore; (b) кинетической константой связывания (k_a) по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 , или приблизительно 10^5 M⁻¹ с⁻¹; (c) кинетической константой диссоциации (k_d) по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 , или приблизительно 10^5 M⁻¹ с⁻¹; и (d) ингибируют связывание CTLA-4 с B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Антитела против CTLA-4, которые можно использовать по настоящему изобретению, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 человека и имеют по меньшей мере одну, по меньшей мере две или по меньшей мере три из предшествующих характеристик.

[0234] В конкретных аспектах, антитело против CTLA-4 выбрано из группы, состоящей из ипилиумаба (также известного как EPВОЙ®, MDX-010, 10D1; см. Патент США No. 6984720), MK-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; см. WO 2016/196237) и

тремелимумаба (AstraZeneca; также известного как тицилимумаб, CP-675,206; см. WO 2000/037504 и Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)).

[0235] В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 специфически связывается с CTLA-4 человека и вступает в перекрестную конкуренцию за связывание с CTLA-4 человека с любым антителом против CTLA-4, описанным в настоящем описании, например, ипилимумабом и/или тремелимумабом. В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 связывается с таким же эпитопом, как и любые из антител против CTLA-4, описанные в настоящем описании, например, ипилимумаб и/или тремелимумаб. В некоторых аспектах, антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с CTLA-4 человека с любым антителом, или связываются с такой же областью эпитопа, как и любое антитело против CTLA-4, описанное в настоящем описании, например, ипилимумаб и/или тремелимумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения субъектам-людям, эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела.

[0236] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0237] Биоаналоги любого из антител против CTLA-4, описанных в настоящем описании, также можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению.

[0238] В других аспектах, антитело против CTLA-4 имеет CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи любых из антител против CTLA-4, описанных в настоящем описании, например, ипилимумаба или тремелимумаба. Соответственно, в одном аспекте, антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VH антитела против CTLA-4, описанного в настоящем описании, например, ипилимумаба или тремелимумаба, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VL антитела, например, ипилимумаба или тремелимумаба. В другом аспекте, антитело против CTLA-4 содержит области VH и/или VL любых из антител против CTLA-4, описанных в настоящем описании, например, ипилимумаба или тремелимумаба.

[0239] В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

[0240] 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.

[0241] В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0242] В некоторых аспектах, антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, МК-1308, AGEN-1884, или содержит их антигенсвязывающую часть.

II.B.6. Антитела против TIM-3

[0243] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки, описанный в настоящем описании, содержит ингибитор TIM-3. В некоторых аспектах, ингибитор TIM-3 представляет собой антитело против TIM-3.

[0244] Антитела против TIM-3, известные в данной области, можно использовать в описанных в настоящее время композициях и способах.

[0245] В некоторых аспектах, антитело против TIM-3 представляет собой TSR-022, LY3321367 или антитело против TIM-3, описанное в WO 2018/013818, полное содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки.

[0246] В некоторых аспектах, антитело против TIM-3 специфически связывается с TIM-3 человека и вступает в перекрестную конкуренцию за связывание с TIM-3 человека с любым антителом против TIM-3, описанным в настоящем описании. В некоторых аспектах, антитело против TIM-3 связывается с таким же эпитопом, как и любое из антител против TIM-3, описанных в настоящем описании. В некоторых аспектах, антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с TIM-3 человека с любым антителом, или связываются с такой же областью эпитопа, как и любое антитело против TIM-3, описанное в настоящем описании, представляют собой моноклональные антитела. Для введения субъектам-людям, эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела.

[0247] Антитела против TIM-3, которые можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0248] Биоаналоги любых из антител против TIM-3, описанных в настоящем описании, также можно использовать в способах и применениях по настоящему изобретению.

[0249] В других аспектах, антитело против TIM-3 имеет CDR или переменные области тяжелой и легкой цепи любых из антител против TIM-3, описанных в настоящем описании. Соответственно, в одном аспекте, антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VH антитела против TIM-3, описанного в настоящем описании, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 из области VL антитела. В другом аспекте, антитело против TIM-3 содержит области VH и/или VL любых из антител против TIM-3, описанных в настоящем описании.

[0250] В некоторых аспектах, антитело против TIM-3 представляет собой полноразмерное антитело.

[0251] В некоторых аспектах, антитело против TIM-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое

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

[0252] В некоторых аспектах, антитело против TIM-3 представляет собой фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fab', фрагмент Fab, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dsFv, фрагмент dAb или одноцепочечный связывающий полипептид.

II.C. Злокачественные опухоли

[0253] В некоторых аспектах, злокачественная опухоль, как описано в настоящем описании, выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, печеночноклеточного рака, рака желудка и пищевода, меланомы, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака легкого, рака почки, рака головы и шеи, рака ободочной кишки и любой их комбинации.

[0254] В некоторых аспектах, опухоль или образец опухоли, описанные в настоящем описании, являются ассоциированными с злокачественной опухолью, выбранной из группы, состоящей из рака молочной железы, печеночноклеточного рака, рака желудка и пищевода, меланомы, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака легкого, рака почки, рака головы и шеи, рака ободочной кишки и любой их комбинации.

[0255] В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак желудка. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой меланому. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак легкого. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В некоторых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой печеночноклеточный рак.

[0256] Злокачественные опухоли и доброкачественные очаги, которые можно лечить посредством способов и применений, как описано в настоящем описании, включают, но без ограничения, злокачественные опухоли и доброкачественные очаги сердечно-сосудистой системы, например, сердца (саркому [ангиосаркому, фибросаркому, рабдомиосаркому, липосаркому], миксому, рабдомиому, фиброму, липому и тератому), средостения и плевры, и других органов грудной полости, сосудистые опухоли и опухолеассоциированную сосудистую ткань; дыхательных путей, например, полости носа и среднего уха, придаточных пазух, гортани, трахеи, бронха и легкого, такие как мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, аденому бронха, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому, мезотелиому; желудочно-кишечной системы, например, пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудочные (карциному, лимфому, лейомиосаркому), желудка, поджелудочной железы (аденокарциному протоков, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму),

толстого кишечника (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому); мочеполового тракта, например, почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому], лимфому, лейкоз), мочевого пузыря и/или уретры (плоскоклеточную карциному, переходноклеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому), яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, карциному из интерстициальных клеток, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому); печени, например, гепатому (печеночноклеточную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, печеночноклеточную аденому, гемангиому, эндокринные опухоли поджелудочной железы (такие как феохромоцитомы, инсулинома, опухоль с вазоактивным полипептидом кишечника, опухоль из островковых клеток и глюкагонома); кости, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулоциточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль хордому, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибромом, остеонидную остеому и гигантоклеточные опухоли; нервной системы, например, неоплазии центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, злокачественную опухоль черепа (остеому, гемангиому, гранулому, ксантому, деформирующий остит), оболочек головного мозга (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), злокачественную опухоль мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому [пинеалому], мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли), нейрофибромом спинного мозга, менингиому, глиому, саркому); репродуктивной системы, например, гинекологические, матки (эндометриальную карциному), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников [серозную цистаденокарциному, мукоидную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному], опухоли гранулезно-текальных клеток, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, внутриэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), вульвы (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому), фаллопиевых труб (карциному) и других участков, ассоциированных с женскими половыми органами; плаценты, пениса, предстательной железы, яичка и других участков, ассоциированных с мужскими половыми органами; гематологической системы, например, крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелолиферативные заболевания, множественную миелому, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому [злокачественную лимфому]; полости рта, например, губы, языка, десны, дна полости рта, неба и других частей полости рта, околоушной железы и других частей слюнных желез, миндалина, ротоглотки,

носоглотки, грушевидного синуса, гортаноглотки и других участков на губах, в полости рта и глотке; кожи, например, злокачественную меланому, меланому кожи, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, синдром диспластического невуса, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды; надпочечников: нейробластому; и других тканей, включая соединительную и мягкую ткань, забрюшинного пространства и брюшины, глаза, внутриглазную меланому и придатков, молочной железы, головы или/и шеи, анальной области, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечника и других эндокринных желез и родственных структур, вторичную и неуточненную злокачественную неоплазию лимфатических узлов, вторичную злокачественную неоплазию дыхательной и пищеварительной систем, и вторичную злокачественную неоплазию других участков, или комбинацию одной или нескольких из них.

II.D. Статус мутационной нагрузки опухоли (ТМВ)

[0257] В некоторых аспектах, способы и применения, как описано в настоящем описании, дополнительно включают измерение статуса мутационной нагрузки опухоли (ТМВ).

[0258] ТМВ представляет собой генетический анализ генома опухоли и, таким образом, может быть измерена посредством использования способов секвенирования, хорошо известных специалисту в данной области. ДНК опухоли можно сравнивать с ДНК из нормальной ткани совпадающего пациента для исключения зародышевых мутаций или полиморфизмов.

[0259] В некоторых аспектах, ТМВ определяют посредством секвенирования ДНК опухоли с использованием высокопроизводительного способа секвенирования, например, секвенирования нового поколения (NGS) или способа на основе NGS. В некоторых аспектах, способ на основе NGS выбран из полногеномного секвенирования (WGS), полноэкзомного секвенирования (WES) или получения комплексных геномных профилей (CGP) панелей генов злокачественных опухолей, таких как FOUNDATIONONE® CDX™, и клинических тестов MSK-IMPACT. В некоторых аспектах, ТМВ, в рамках изобретения, относится к количеству соматических мутаций на миллион пар оснований (млн.п.о.) секвенированной ДНК. В одном аспекте, ТМВ измеряют с использованием общего количества несинонимических мутаций, например, миссенс-мутации (т.е., изменения конкретной аминокислоты в белке) и/или нонсенс-мутации (вызывающей преждевременную терминацию и таким образом, укорочение белковой последовательности), идентифицированных посредством нормализации совпадающей опухоли по зародышевым образцам для исключения любых наследованных зародышевых генетических изменений. В другом аспекте ТМВ измеряют с использованием общего количества миссенс-мутаций в опухоли. Для измерения ТМВ, необходимо достаточное количество образца. В одном аспекте, образец ткани (например, минимум 10 предметных стекол) используют для оценки. В некоторых аспектах, ТМВ выражают как NsMs на миллион пар оснований (NsM/млн.п.о.). 1 млн.п.о. представляет 1 миллион оснований.

[0260] Статус ТМВ может представлять собой числовое значение или относительное значение, например, высокое, среднее или низкое; в пределах наивысшего фрактиля, или в пределах верхнего тертиля, эталонной выборки.

[0261] В некоторых аспектах, статус ТМВ представляет собой высокую ТМВ.

[0262] В некоторых аспектах, «высокая ТМВ» относится к количеству соматических мутаций в геноме опухоли, превышающему количество соматических мутаций, которое является нормальным или средним. В некоторых аспектах, высокая ТМВ имеет показатель по меньшей мере 210, по меньшей мере 215, по меньшей мере 220, по меньшей мере 225, по меньшей мере 230, по меньшей мере 235, по меньшей мере 240, по меньшей мере 245, по меньшей мере 250, по меньшей мере 255, по меньшей мере 260, по меньшей мере 265, по меньшей мере 270, по меньшей мере 275, по меньшей мере 280, по меньшей мере 285, по меньшей мере 290, по меньшей мере 295, по меньшей мере 300, по меньшей мере 305, по меньшей мере 310, по меньшей мере 315, по меньшей мере 320, по меньшей мере 325, по меньшей мере 330, по меньшей мере 335, по меньшей мере 340, по меньшей мере 345, по меньшей мере 350, по меньшей мере 355, по меньшей мере 360, по меньшей мере 365, по меньшей мере 370, по меньшей мере 375, по меньшей мере 380, по меньшей мере 385, по меньшей мере 390, по меньшей мере 395, по меньшей мере 400, по меньшей мере 405, по меньшей мере 410, по меньшей мере 415, по меньшей мере 420, по меньшей мере 425, по меньшей мере 430, по меньшей мере 435, по меньшей мере 440, по меньшей мере 445, по меньшей мере 450, по меньшей мере 455, по меньшей мере 460, по меньшей мере 465, по меньшей мере 470, по меньшей мере 475, по меньшей мере 480, по меньшей мере 485, по меньшей мере 490, по меньшей мере 495, или по меньшей мере 500. В некоторых аспектах, высокий статус ТМВ имеет показатель по меньшей мере 221, по меньшей мере 222, по меньшей мере 223, по меньшей мере 224, по меньшей мере 225, по меньшей мере 226, по меньшей мере 227, по меньшей мере 228, по меньшей мере 229, по меньшей мере 230, по меньшей мере 231, по меньшей мере 232, по меньшей мере 233, по меньшей мере 234, по меньшей мере 235, по меньшей мере 236, по меньшей мере 237, по меньшей мере 238, по меньшей мере 239, по меньшей мере 240, по меньшей мере 241, по меньшей мере 242, по меньшей мере 243, по меньшей мере 244, по меньшей мере 245, по меньшей мере 246, по меньшей мере 247, по меньшей мере 248, по меньшей мере 249 или по меньшей мере 250. В некоторых аспектах, высокий статус ТМВ имеет показатель по меньшей мере 243.

[0263] В некоторых аспектах, «высокая ТМВ» относится к ТМВ в пределах наивысшего фрактиля эталонного значения ТМВ. Например, всех субъектов с поддающимися оценке данными ТМВ группируют в соответствии с распределением фрактилей ТМВ, т.е., субъектов ранжируют по порядку от наивысшего до низшего количества генетических изменений и разделяют на определенное количество групп. В некоторых аспектах, всех субъектов с поддающимися оценке данными ТМВ ранжируют по порядку и разделяют на тертили, и «высокая ТМВ» находится в пределах верхнего тертиля эталонного значения ТМВ. В некоторых аспектах, границы тертилей

представляют собой 0<100 генетических изменений; 100-243 генетических изменений; и > 243 генетических изменений. Следует понимать, что после ранжирования по порядку, субъектов с поддающимися оценке данными ТМВ можно разделять на любое количество групп, например, квартили, квантили и т.д.

[0264] В некоторых аспектах, «высокая ТМВ» относится к ТМВ по меньшей мере приблизительно 20 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 25 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 30 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 35 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 40 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 45 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 50 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 55 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 60 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 65 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 70 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 75 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 80 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 85 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 90 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 95 мутаций/опухоль или по меньшей мере приблизительно 100 мутаций/опухоль. В некоторых аспектах, «высокая ТМВ» относится к ТМВ по меньшей мере приблизительно 105 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 110 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 115 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 120 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 125 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 130 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 135 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 140 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 145 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 150 мутаций/опухоль, по меньшей мере приблизительно 175 мутаций/опухоль, или по меньшей мере приблизительно 200 мутаций/опухоль. В конкретных аспектах, опухоль, имеющая высокую ТМВ, имеет по меньшей мере приблизительно 100 мутаций/опухоль.

[0265] В некоторых аспектах, «высокую ТМВ» можно также обозначать как количество мутаций на миллион пар оснований секвенированного генома, например, как измерено посредством анализа мутаций, например, анализа FOUNDATIONONE® CDX™. В одном аспекте, высокая ТМВ относится к по меньшей мере приблизительно 9, по меньшей мере приблизительно 10, по меньшей мере приблизительно 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере приблизительно 13, по меньшей мере приблизительно 14, по меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 16, по меньшей мере приблизительно 17, по меньшей мере приблизительно 18, по меньшей мере приблизительно 19 или по меньшей мере приблизительно 20 мутаций на миллион пар оснований генома, как измерено посредством анализа FOUNDATIONONE® CDX™. В конкретном аспекте, «высокая ТМВ» относится к по меньшей мере 10 мутаций на миллион пар оснований секвенированного генома посредством анализа FOUNDATIONONE® CDX™.

[0266] В рамках изобретения, термин «средняя ТМВ» относится к количеству соматических мутаций в геноме опухоли, составляющему точно или приблизительно количество соматических мутаций, которое является нормальным или средним, и термин «низкая ТМВ» относится к количеству соматических мутаций в геноме опухоли, составляющему ниже количества соматических мутаций, которое является нормальным или средним. В конкретном аспекте, «высокая ТМВ» имеет показатель по меньшей мере 243, «средняя ТМВ» имеет показатель между 100 и 242, и «низкая ТМВ» имеет показатель менее 100 (или между 0 и 100). «Средняя или низкая ТМВ» относится к менее чем 9 мутаций на миллион пар оснований секвенированного генома, например, как измерено посредством анализа FOUNDATIONONE® CDX™.

[0267] Микросателлитная нестабильность представляет собой состояние генетической гипермутабельности, возникающее в результате нарушенной репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (MMR). Присутствие MSI представляет фенотипическое доказательство того, что MMR не функционирует нормально. В большинстве случаев, генетической основой нестабильности в опухолях с MSI является наследованное зародышевое изменение в любом из пяти генов человека MMR: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 и PMS1. В конкретных аспектах, субъект, подвергаемый лечению опухоли, имеет высокую степень микросателлитной нестабильности (MSI-H) и имеет по меньшей мере одну мутацию в генах MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 или PMS1. В других аспектах, субъекты, подвергаемые лечению опухолей, в пределах контрольной группы не имеют микросателлитной нестабильности (являются MSS или стабильными по MSI) и не имеют мутации в генах MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 и PMS1.

II.E. Экспрессия PD-L1 в опухоли

[0268] В некоторых аспектах, способы и применения, как описано в настоящем описании, дополнительно включают измерение экспрессии мембранного PD-L1 в образце опухоли, полученном от субъекта.

[0269] В некоторых аспектах, экспрессию мембранного PD-L1 в опухоли анализируют посредством иммуногистохимии (ИHC), например, с использованием mAb 28- 8.

[0270] В некоторых аспектах, опухоль является положительной по PD-L1.

[0271] В некоторых аспектах, положительная по PD-L1 опухоль или положительная по экспрессии PD-L1 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 0,01%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25% или по меньшей мере приблизительно 30% от общего количества

клеток экспрессируют PD-L1. Положительная по PD-L1 опухоль или положительная по экспрессии PD-L1 опухоль может быть также обозначена в настоящем описании как опухоль, экспрессирующая PD-L1. В других аспектах, положительная по PD-L1 опухоль или положительная по экспрессии PD-L1 опухоль означает, что от по меньшей мере приблизительно 0,1% до по меньшей мере приблизительно 20% от общего количества клеток экспрессируют PD-L1. В конкретных аспектах, положительная по PD-L1 опухоль или положительная по экспрессии PD-L1 опухоль означает, что от по меньшей мере приблизительно 0,1% до по меньшей мере приблизительно 10% от общего количества клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах, положительная по PD-L1 или положительная по экспрессии PD-L1 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 1% от общего количества клеток экспрессируют PD-L1 на клеточной поверхности. В других аспектах, положительная по PD-L1 или положительная по экспрессии PD-L1 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 5% от общего количества клеток экспрессируют PD-L1 на клеточной поверхности. В одном конкретном аспекте, положительная по PD-L1 или положительная по экспрессии PD-L1 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 1%, или в диапазоне 1-5% от общего количества клеток экспрессируют PD-L1 на клеточной поверхности.

II.F. Экспрессия LAG-3 в опухоли

[0272] В некоторых аспектах, способы и применения, как описано в настоящем описании, дополнительно включают измерение экспрессии LAG-3 в образце опухоли, полученном от субъекта.

[0273] В некоторых аспектах, экспрессию LAG-3 в опухоли анализируют посредством иммуногистохимии (ИHC).

[0274] В некоторых аспектах, опухоль является положительной по LAG-3.

[0275] В некоторых аспектах, положительная по LAG-3 опухоль или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 0,01%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или приблизительно 100% от общего количества клеток экспрессируют LAG-3. В других аспектах, для экспрессии LAG-3, анализируемой посредством иммуногистохимии (ИHC) или проточной цитометрии, положительная по LAG-3 опухоль или положительная по экспрессии LAG-3

опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 0,01%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или приблизительно 100% от общего количества опухолеассоциированных воспалительных клеток (например, Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, FOXP3+ клеток, клеток NK) экспрессируют LAG-3. Положительную по LAG-3 опухоль или положительную по экспрессии LAG-3 опухоль можно также выражать в настоящем описании как опухоль, экспрессирующую LAG-3. В некоторых аспектах, положительная по LAG-3 опухоль или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что от по меньшей мере приблизительно 0,1% до по меньшей мере приблизительно 20% от общего количества клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах, положительная по LAG-3 опухоль или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что от по меньшей мере приблизительно 0,1% до по меньшей мере приблизительно 20% от общего количества опухолеассоциированных воспалительных клеток (например, Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, FOXP3+ клеток, клеток NK) экспрессируют LAG-3. В конкретных аспектах, положительная по LAG-3 опухоль или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что от по меньшей мере приблизительно 0,1% до по меньшей мере приблизительно 10% от общего количества клеток экспрессируют LAG-3. В конкретных аспектах, положительная по LAG-3 опухоль или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что от по меньшей мере приблизительно 0,1% до по меньшей мере приблизительно 10% от общего количества инфильтрующих опухоль воспалительных клеток (например, Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, FOXP3+ клеток, клеток NK) экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах, положительная по LAG-3 или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 1% от общего количества клеток экспрессируют LAG-3 на клеточной поверхности. В некоторых аспектах, положительная по LAG-3 или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 1% от общего количества инфильтрующих опухоль воспалительных клеток (например, Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, FOXP3+ клеток, клеток NK) экспрессируют LAG-3 на клеточной поверхности. В других аспектах, положительная по LAG-3 или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 5% от общего количества клеток экспрессируют LAG-3 на клеточной

поверхности. В других аспектах, положительная по LAG-3 или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 5% от общего количества инфильтрующих опухоль воспалительных клеток (например, Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, FOXP3+ клеток, клеток NK) экспрессируют LAG-3 на клеточной поверхности. В одном конкретном аспекте, положительная по LAG-3 или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 1%, или в диапазоне 1-5% от общего количества клеток экспрессируют LAG-3 на клеточной поверхности. В одном конкретном аспекте, положительная по LAG-3 или положительная по экспрессии LAG-3 опухоль означает, что по меньшей мере приблизительно 1%, или в диапазоне 1-5% от общего количества инфильтрующих опухоль воспалительных клеток (например, Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, FOXP3+ клеток, клеток NK) экспрессируют LAG-3 на клеточной поверхности.

II.G. Способы лечения

[0276] В некоторых аспектах, подходящие способы лечения злокачественной опухоли у субъекта-человека включают введение пациенту эффективного количества антагониста LAG-3, как описано в настоящем описании (например, антитела против LAG-3, такого как релатлимаб), или введение эффективного количества антагониста LAG-3, как описано в настоящем описании (например, антитела против LAG-3, такого как релатлимаб) и введение эффективного количества ингибитора контрольной точки, как описано в настоящем описании (например, антитела против PD-1, такого как ниволумаб).

[0277] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и/или ингибитор контрольной точки вводят в основанной на массе дозе.

[0278] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и/или ингибитор контрольной точки вводят в базовой дозе.

[0279] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и/или ингибитор контрольной точки составляют для внутривенного введения.

[0280] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки составляют отдельно. В некоторых аспектах, каждый ингибитор контрольной точки составляют отдельно, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки. В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки вводят до антагониста LAG-3. В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 вводят до ингибитора контрольной точки.

[0281] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки составляют совместно (т.е., в форме одной композиции).

[0282] В некоторых аспектах, два или более ингибиторов контрольных точек составляют совместно, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

[0283] В некоторых аспектах, антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки вводят одновременно.

[0284] В некоторых аспектах, анти-антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3 (например, релатлимаб), и ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против PD-1 (например, ниволумаб).

[0285] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вводят в дозе от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг или от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг/кг массы тела субъекта. Например, дозы могут составлять приблизительно 0,3 мг/кг массы тела, приблизительно 1 мг/кг массы тела, приблизительно 3 мг/кг массы тела, приблизительно 5 мг/кг массы тела или приблизительно 10 мг/кг массы тела или в пределах диапазона приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вводят один раз в неделю, один раз в каждые две недели, один раз в каждые три недели, один раз в каждые четыре недели, один раз в месяц, один раз в каждые 3 месяца или один раз в каждые три - 6 месяцев. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вводят при приблизительно 1 мг/кг массы тела или приблизительно 3 мг/кг массы тела посредством внутривенного введения, где антитело вводят с использованием одного из следующих расписаний дозирования: (i) каждые четыре недели в шести дозах, затем каждые три месяца; (ii) каждые три недели; (iii) 3 мг/кг массы тела один раз, затем 1 мг/кг массы тела каждые три недели. В некоторых способах, дозу корректируют для достижения концентрации антитела в плазме приблизительно 1-1000 мкг/мл и, в некоторых способах, приблизительно 25-300 мкг/мл.

[0286] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 или комбинацию антитела против LAG-3 и антитела против PD-1, или антитела против PD-L1, вводят в дозе приблизительно 0,1, приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 50, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 200, приблизительно 240, приблизительно 300, приблизительно 360, приблизительно 400, приблизительно 480, приблизительно 500, приблизительно 750 или приблизительно 1500 мг антитела.

[0287] В некоторых аспектах, дозу антитела против LAG-3 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.

[0288] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 1, приблизительно 3, приблизительно 10, приблизительно 20, приблизительно 50, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 120, приблизительно 130, приблизительно 150, приблизительно 160, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 240 или приблизительно 280 мг, и антитело против PD-1 вводят в дозе приблизительно 50, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 130, приблизительно 150, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 240, приблизительно 280, приблизительно 320, приблизительно 360, приблизительно 400, приблизительно 440 или приблизительно 480 мг. В некоторых

аспектах, антитело против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 320, приблизительно 360, приблизительно 400, приблизительно 440, приблизительно 480, приблизительно 520, приблизительно 560, приблизительно 600, приблизительно 640, приблизительно 680, приблизительно 720, приблизительно 760, приблизительно 800, приблизительно 840, приблизительно 880, приблизительно 920, приблизительно 960 или приблизительно 1000 мг. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 1040, приблизительно 1080, приблизительно 1120, приблизительно 1160, приблизительно 1200, приблизительно 1240, приблизительно 1280, приблизительно 1320, приблизительно 1360, приблизительно 1400, приблизительно 1440, приблизительно 1480, приблизительно 1520, приблизительно 1560, приблизительно 1600, приблизительно 1640, приблизительно 1680, приблизительно 1720, приблизительно 1760, приблизительно 1800, приблизительно 1840, приблизительно 1880, приблизительно 1920, приблизительно 1960 или приблизительно 2000 мг. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 480 мг. В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 0,01, приблизительно 0,03, приблизительно 0,25, приблизительно 0,1, приблизительно 0,3, приблизительно 1, приблизительно 3, приблизительно 5, приблизительно 8 или приблизительно 10 мг/кг массы тела, и антитело против PD-1 вводят в дозе приблизительно 0,1, приблизительно 0,3, приблизительно 1, приблизительно 3, приблизительно 5, приблизительно 8 или приблизительно 10 мг/кг массы тела.

[0289] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят при приблизительно 80 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 240 мг антитела против PD-1.

[0290] В некоторых аспектах, антитело против LAG-3 и антитело против PD-1 вводят при приблизительно 160 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 480 мг антитела против PD-1.

[0291] В некоторых аспектах, антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, и его вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг один раз в приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах, ниволумаб вводят в базовой дозе приблизительно 240 мг один раз в приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах, ниволумаб вводят в базовой дозе приблизительно 360 мг один раз в приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах, ниволумаб вводят в базовой дозе приблизительно 480 мг один раз в приблизительно каждые 4 недели.

[0292] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки представляет собой пембролизумаб, и его вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг один раз в приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах, пембролизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 200 мг один раз в приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах, пембролизумаб вводят в базовой дозе приблизительно 400 мг один раз в приблизительно каждые 4 недели.

[0293] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки представляет собой атезолизумаб, и его вводят в форме базовой дозы приблизительно 800 мг один раз в

приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах, атезолизумаб вводят в форме базовой дозы приблизительно 840 мг один раз в приблизительно каждые 2 недели.

[0294] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки представляет собой дурвалумаб, и его вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг один раз в приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах, дурвалумаб вводят в форме базовой дозы приблизительно 800 мг/кг один раз в приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах, дурвалумаб вводят в форме базовой дозы приблизительно 1200 мг/кг один раз в приблизительно каждые 3 недели.

[0295] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки представляет собой авелумаб, и его вводят в форме базовой дозы приблизительно 800 мг один раз в приблизительно каждые 2 недели.

[0296] В некоторых аспектах, ингибитор контрольной точки представляет собой ипилимумаб, и его вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг один раз в приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах, ипилимумаб вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг один раз в приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах, ипилимумаб вводят в дозе по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг один раз в приблизительно каждые 12 недель. В некоторых аспектах, ипилимумаб вводят в четырех дозах.

II.H. Исходы

[0297] Пациенты, подвергаемые лечению в соответствии со способами и применениями, описанными в настоящем описании, предпочтительно, испытывают улучшение по меньшей мере одного признака злокачественной опухоли. В одном аспекте, улучшение измеряют по уменьшению количества и/или размера поддающихся измерению очагов опухоли. В другом аспекте, очаги можно измерять на пленках рентгенографии органов грудной клетки или СТ, или МРТ. В другом аспекте, цитологию или гистологию можно использовать для оценки способности отвечать на терапию.

[0298] В одном аспекте, для пациента, подвергаемого лечению, показывают полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD), связанный с иммунитетом полный ответ (irCR), связанный с иммунитетом частичный ответ (irPR), или связанное с иммунитетом стабильное заболевание (irSD). В другом аспекте, пациент, подвергаемый лечению, испытывает уменьшение размера опухоли и/или уменьшение скорости роста, т.е., супрессию роста опухоли. В другом аспекте нежелательную пролиферацию клеток уменьшают или ингибируют. В другом аспекте, может происходить одно или несколько из следующего: количество клеток злокачественных опухолей может быть уменьшено; размер опухоли может быть уменьшен; инфильтрация клеток злокачественных опухолей в периферические органы может быть ингибирована, задержана, замедлена или остановлена; метастазирование опухоли может быть замедлено или ингибировано; рост опухоли может быть ингибирован; рецидив опухоли может быть предотвращен или задержан; один или несколько из симптомов, ассоциированных с злокачественной опухолью, могут быть облегчены до некоторой степени.

[0299] В других аспектах, способы и применения, представленные в настоящем описании, оказывают по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера опухоли, уменьшения количества очагов метастазирования, возникающих с течением времени, полной ремиссии, частичной ремиссии или стабильного заболевания.

[0300] В других аспектах, способы и применения, представленные в настоящем описании, приводят к частоте объективных ответов ($ORR=CR+PR$) по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100%. В некоторых аспектах, медианная длительность ответа составляет ≥ 3 месяцев, ≥ 6 месяцев, ≥ 12 месяцев или ≥ 18 месяцев. В одном аспекте медианная длительность ответа составляет ≥ 6 месяцев. В некоторых аспектах, частота пациентов с длительностью ответа ≥ 6 месяцев составляет по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100%.

[0301] В других аспектах, способы и применения, представленные в настоящем описании, обеспечивают частоту контроля заболевания ($DRR=CR+PR+SD$) по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100%. В некоторых аспектах, медианная длительность ответа составляет ≥ 3 месяцев, ≥ 6 месяцев, ≥ 12 месяцев или ≥ 18 месяцев. В одном аспекте медианная длительность ответа составляет ≥ 6 месяцев. В некоторых аспектах, частота пациентов с длительностью ответа ≥ 6 месяцев составляет по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% или 100%.

[0302] В некоторых аспектах, для субъекта показана улучшенная общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования, по сравнению с неотвечающим субъектом (субъектом с низким показателем LAG-3 D, с низким показателем LAG-3-P или с обеими).

[0303] В некоторых аспектах, введение лечит злокачественную опухоль.

[0304] В некоторых аспектах, введение уменьшает размер опухоли, ассоциированной с злокачественной опухолью.

[0305] В некоторых аспектах, размер опухоли уменьшают по меньшей мере на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40% или приблизительно 50%, по сравнению с размером опухоли до введения.

[0306] В некоторых аспектах, для субъекта показана выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года, или по меньшей мере приблизительно пять лет после начального введения.

[0307] В некоторых аспектах, для субъекта показано стабильное заболевание после введения.

[0308] В некоторых аспектах, для субъекта показан частичный ответ после введения.

[0309] В некоторых аспектах, для субъекта показан полный ответ после введения.

III. Наборы

[0310] Настоящее изобретение относится также к наборам, содержащим (а) дозу антагониста LAG-3, как описано в настоящем описании, включая любые из доз, описанных в настоящем описании.

[0311] Наборы, как правило, включают этикетку, указывающую намеченное применение содержимого набора и инструкции для использования. Термин этикетка включает любое описание или записанный материал, поставляемый на наборе или с набором, или иным образом сопровождающий набор. Соответственно, настоящее изобретение относится к набору для лечения субъекта, пораженного опухолью, содержащему: (а) дозу антагониста LAG-3, включая любые из доз, описанных в настоящем описании; и (b) инструкции для использования антагониста LAG-3 в способах и применениях, описанных в настоящем описании.

[0312] В конкретных аспектах, для лечения пациентов-людей, набор дополнительно содержит ингибитор пути PD-1. В некоторых аспектах, набор содержит дозу ингибитора пути PD-1, включая любые из доз для ингибиторов контрольных точек, описанных в настоящем описании. В некоторых аспектах, ингибитор пути PD-1 представляет собой человеческое антитело против PD-1, описанное в настоящем описании, например, ниволумаб или пембролизумаб, и/или антитело против PD-L1, описанное в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб. В

некоторых аспектах, набор содержит дозу антитела против PD-1 и/или антитела против PD-L1.

[0313] В некоторых аспектах, набор дополнительно содержит антитело против CTLA-4 и/или антитело против TIM-3.

[0314] Полное содержание всех ссылок, процитированных выше, так же как всех ссылок, процитированных в этих документах, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

[0315] Следующие примеры предложены с целью иллюстрации, а не с целью ограничения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

[0316] На основании привлечения МНС II лиганда рецептора LAG-3, взаимодействия МНС II и LAG-3 исследовали в иллюстративных образцах опухолей с получением количественных пространственных профилей, в котором используют иммуногистохимически (ИНС) окрашенные предметные стекла с серийными срезами для определения географического распределения маркеров, как индивидуально, и по отношению друг к другу.

Гипотеза и цель

[0317] Выдвинули гипотезу, что локализация привлечения МНС II лиганда рецептора LAG-3 в рамках указанной близости, может обеспечивать привлечение и активацию контрольной точки LAG-3 и истощение Т-клеток (ФИГ. 1).

[0318] Таким образом, целью этого исследования являлась характеристика пространственной ассоциации LAG-3+ инфильтрующей опухоль лимфоцитов (TIL) с индивидуальными клетками опухолей, которые являются либо МНС II+, либо МНС II-, с использованием цифрового пространственного анализа.

Способы

[0319] Получали коммерчески полученные образцы опухолей желудка и мочевого пузыря (n=20 для каждого типа опухоли).

[0320] Получали серийные срезы образцов опухолей и окрашивали посредством ИНС (ФИГ. 2) по: (1) LAG-3: с использованием моноклонального антитела, нацеленного против 17b4, (2) пан-цитокератину (пан-СК): с использованием моноклонального антитела, нацеленного против AE1-AE3, для идентификации эпителиальных линий клеток в опухолях, и (3) МНС II: с использованием моноклонального антитела, нацеленного против CR3/43.

[0321] Получение цифровых пространственных профилей проводили с использованием окрашенных предметных стекол (ФИГ. 2-4).

[0322] Кратко, предметные стекла сканировали с использованием сканера APERIO® AT2 с использованием 20x объектива.

[0323] Изображения целых предметных стекол для LAG-3, МНС II и пан-СК подвергали цифровому выравниванию, и анализировали посредством программного

обеспечения HALO[®] с использованием соответствующих алгоритмов для LAG-3, МНС II и пан-СК, для получения пространственных графиков HALO[®], которые накладывали для пространственного анализа.

[0324] Графики МНС II и пан-СК (опухоли) накладывали для идентификации МНС II+ и МНС- клеток опухолей. Графики LAG-3+ и графики пан-СК+/МНС II затем накладывали для определения количества LAG-3+ TIL, локализованного \leq или $>$ 30 мкм от пан-СК+/МНС II+ или пан-СК+/МНС- клеток опухолей.

[0325] Технологический процесс HALO[®]/MATLAB[®] использовали для регистрации и количественной оценки данных плотности, количества и близости среди маркеров. Количественные показатели привлечения LAG-3, представляющие плотность (D) LAG-3+ TIL в пределах \leq 30 мкм от МНС II+ против МНС II- клеток опухолей (т.е., LAG-3-D) и долю (P) LAG-3+ TIL в пределах \leq 30 мкм от МНС II+ против МНС II- клеток опухолей (т.е., LAG-3-P) определяли на компьютере для каждого образца с использованием программного обеспечения R. LAG-3-D (клеток/мм²) рассчитывали как количество LAG-3+ TIL в пределах \leq 30 мкм от МНС II+ или МНС II- клеток опухолей, деленное на площадь пан-СК+ опухоли. LAG-3-P (%) рассчитывали как количество LAG-3+ TIL в пределах \leq 30 мкм от МНС II+ или МНС II- клеток опухолей, деленное на общее количество LAG-3+ клеток на изображении LAG-3, которое включает общую представляющую интерес область (ROI) опухоли. Тест Манна-Уитни проводили для оценки статистических различий между долей LAG-3+ TIL в пределах \leq 30 мкм от МНС II+ и МНС- II клеток опухолей.

Результаты

[0326] В образцах, исследуемых для этого анализа, присутствовал динамический диапазон экспрессии МНС II (ФИГ. 5). МНС II экспрессировался по меньшей мере в 1% клеток опухолей в 55% образцов мочевого пузыря и 70% образцов желудка.

[0327] Как при раке мочевого пузыря, так и при раке желудка, плотность привлечения LAG-3 была выше в МНС II+ областях опухолей (медиана [интерквартильный размах] 6,53 [1,76, 24,9] клеток/мм²), по сравнению с МНС II- клетками опухолей (0,616 [0,213, 2,38] клеток/мм² [P < 0,001]) (ФИГ. 6).

[0328] Доля LAG-3+ TIL в пределах \leq 30 мкм от клеток опухолей была выше в МНС II+ клетках опухолей (медианный [интерквартильный размах] 46,7 [30,1, 70,4] % привлеченных), по сравнению с LAG-3+ TIL в пределах 30 мкм от МНС II- клеток опухолей (17,5 [6,09, 30,1] % привлеченных [P < 0,001]) как при раке мочевого пузыря, так и при раке желудка (ФИГ. 7).

Заключение

[0329] Эти данные позволяют предполагать предпочтительную локализацию экспрессирующих LAG-3 TIL в МНС II+ клетках опухолей в пределах близости, которые могут позволять привлечение и активацию контрольной точки LAG-3, вносящие вклад в истощение Т-клеток.

[0330] Количественный пространственный анализ клеток опухолей и TIL в

микроокружении опухоли являлся целесообразным и выявляющим взаимосвязь между клетками в опухолях с гетерогенной экспрессией МНС II.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающий введение антагониста гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3) субъекту, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель плотности LAG-3 (LAG-3-D), (ii) высокий показатель доли LAG-3 (LAG-3-P), или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих главный комплекс гистосовместимости класса II (МНС II), в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

2. Способ лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающий (a) идентификацию субъекта, имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P, или (iii) как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, и (b) введение антагониста LAG-3 субъекту, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

3. Способ идентификации субъекта-человека, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, включающему расчет (i) показателя LAG-3-D, (ii) показателя LAG-3-P, или (iii) как показателя LAG-3-D, так и показателя LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, нуждающегося в терапии антагонистом LAG-3, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

4. Способ по п.3, где для субъекта показан высокий показатель LAG-3-D, высокий показатель LAG-3-P, или как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P.

5. Способ по п.3 или 4, дополнительно включающий введение антагониста LAG-3 субъекту.

6. Антагонист LAG-3 для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта-человека, где субъекта идентифицируют как имеющего (i) высокий показатель LAG-3-D, (ii) высокий показатель LAG-3-P, или (iii) как высокий показатель

LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P образца опухоли, полученного от субъекта, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

7. Антагонист LAG-3 для идентификации субъекта, пораженного злокачественной опухолью, подходящего для терапии антагонистом LAG-3, где рассчитывают (i) показатель LAG-3-D, (ii) показатель LAG-3-P, или (iii) как показатель LAG-3-D, так и показатель LAG-3-P, в образце опухоли, полученном от субъекта, где показатель LAG-3-D определяют посредством измерения плотности Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли, и где показатель LAG-3-P определяют посредством измерения доли Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от одной или нескольких клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, в образце опухоли.

8. Антагонист LAG-3 для применения по п.7, где для субъекта показан высокий показатель LAG-3-D, высокий показатель LAG-3-P, или как высокий показатель LAG-3-D, так и высокий показатель LAG-3-P.

9. Способ по любому из пп. 1-5 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-8, где показатель LAG-3-D рассчитывают как (i) количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от клеток опухолей, экспрессирующих МНС II, деленное на (ii) площадь опухоли (мм²) образца опухоли.

10. Способ по любому из пп. 1-5 и 9 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-9, где показатель LAG-3-P рассчитывают как (i) количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, поблизости от клетки опухоли, экспрессирующей МНС II, деленное на (ii) общее количество Т-клеток, экспрессирующих LAG-3, в образце опухоли.

11. Способ по любому из пп. 1-5 и 9 и 10 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-10, где присутствует близость между LAG-3 и МНС класса II и/или между LAG-3 и антигеном опухоли, экспрессированным на клетках опухолей.

12. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-11 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-11, где близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 50 мкм, равно или менее, чем приблизительно 45 мкм, равно или менее, чем приблизительно 40 мкм, равно или менее, чем приблизительно 35 мкм, или равно или менее, чем приблизительно 30 мкм.

13. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-12 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-12, где близость представляет собой равно или менее, чем приблизительно 30 мкм.

14. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-13 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-13, где образец опухоли содержит один или несколько срезов опухоли, происходящих из биопсии опухоли или резекции ткани опухоли.

15. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.14, где один или несколько срезов опухоли содержат фиксированную формалином, погруженную в парафин ткань опухоли или свежемороженную ткань опухоли.

16. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.14 или 15, где один или несколько срезов опухоли содержат серийно полученные срезы опухоли.

17. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 14-16, где один или несколько срезов опухоли окрашивают посредством иммуногистохимии (ИНС).

18. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 14-17, где один или несколько срезов опухоли содержат один срез опухоли, два среза опухоли, три среза опухоли, четыре среза опухоли, пять срезов опухоли, шесть срезов опухоли, семь срезов опухоли, восемь срезов опухоли, девять срезов опухоли, десять срезов опухоли, 11 срезов опухоли, 12 срезов опухоли, 13 срезов опухоли, 14 срезов опухоли, 15 срезов опухоли, 16 срезов опухоли, 17 срезов опухоли, 18 срезов опухоли, 19 срезов опухоли, 20 срезов опухоли, 21 срез опухоли, 22 среза опухоли, 23 среза опухоли, 24 среза опухоли, 25 срезов опухоли, 26 срезов опухоли, 27 срезов опухоли, 28 срезов опухоли, 29 срезов опухоли или 30 срезов опухоли.

19. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 14-18, где один срез опухоли из образца опухоли окрашивают по LAG-3 и МНС II.

20. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.19, где срез опухоли дополнительно окрашивают по антигену опухоли.

21. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.20, где антиген опухоли представляет собой пан-цитокератин (СК).

22. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 14-21, где образец опухоли содержит первый срез опухоли, окрашенный по LAG-3, второй срез опухоли, окрашенный по МНС II, и третий срез опухоли, окрашенный по антигену опухоли.

23. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.22, где первый срез опухоли, второй срез опухоли и третий срез опухоли серийно получают из образца опухоли.

24. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-23 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-23, где высокий показатель LAG-3-D составляет по меньшей мере приблизительно 5 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 10 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 15 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 20 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 25 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 30 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 35 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 40 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 45 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 50 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 55 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 60 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 65 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 70 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 75 клеток/мм², по меньшей мере

приблизительно 80 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 85 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 90 клеток/мм², по меньшей мере приблизительно 95 клеток/мм² или по меньшей мере приблизительно 100 клеток/мм².

25. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-24 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-24, где высокий показатель LAG-3-P составляет по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100%.

26. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-25 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-25, где для субъекта показана улучшенная общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования, по сравнению с неотвечающим субъектом (субъектом с низким показателем LAG-3 D, низким показателем LAG-3-P или обоими).

27. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-26 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-26, дополнительно включающий измерение статуса мутационной нагрузки опухоли (TMB).

28. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-27 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-27, где для субъекта показана высокая TMB.

29. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-28 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-28, дополнительно включающий измерение экспрессии мембранного PD-L1 в опухоли.

30. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.29, где опухоль является положительной по PD-L1.

31. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-30 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-30, где опухоль является положительной по LAG-3.

32. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-31 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-31, где антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3.

33. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.32, где растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид.

34. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.32 или 33, где растворимый полипептид LAG-3 содержит связывающий лиганд фрагмент внеклеточного домена LAG-3.

35. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 32-34, где растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит группу, увеличивающую время полужизни.

36. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.35, где группа, увеличивающая время полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, связывающий иммуноглобулин полипептид, иммуноглобулин G (IgG), связывающий альбумин полипептид (АВР), группу пасилирования, группу гэкилирования, ХТЕН, группу пегилирования, область Fc или любую их комбинацию.

37. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 32-36, где растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

38. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-31 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-31, где антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

39. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.38, где антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

40. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.38 или 39, где антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизированное, человеческое или мультиспецифическое антитело.

41. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.40, где мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

42. Способ или антагонист LAG-3 для применения 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 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 38-42, где антитело против LAG-3 вступает в перекрестную конкуренцию с BMS-986016 (релатлимабом) за связывание с LAG-3 человека.

44. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.38 или 43, где антитело против LAG-3 связывается с таким же эпитопом, как и BMS-986016 (релатлимаб).

45. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 38-42, где антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатлимаб), LAG-525 (IMP-701, иерамилимаб), МК-4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), TSR-033, TSR-075, Sym022, FS-118, IMP731 (H5L7BW), GSK2831781, гуманизированный BAP050, aLAG3(0414), aLAG3(0416), XmAb22841, MGD013, BI754111, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

46. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-45 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-45, где антагонист LAG-3 вводят в базовой дозе.

47. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-45 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-45, где антагонист LAG-3 вводят в основанной на массе дозе.

48. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.46 или 47, где дозу вводят один раз в приблизительно каждую неделю, один раз в приблизительно каждые две недели, один раз в приблизительно каждые три недели, один раз в приблизительно каждые четыре недели, один раз в приблизительно каждые пять недель, один раз в

приблизительно каждые шесть недель, один раз в приблизительно каждые семь недель, один раз в приблизительно каждые восемь недель, один раз в приблизительно каждые девять недель, один раз в приблизительно каждые десять недель, один раз в приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз в приблизительно каждые двенадцать недель.

49. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-48 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-48, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного лекарственного средства.

50. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.49, где дополнительное лекарственное средство содержит противораковое средство.

51. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.50, где противораковое средство содержит ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор контрольной точки, стимулятор контрольной точки, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, средство на основе платины, алкилирующее средство, таксан, аналог нуклеозида, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

52. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.51, где ингибитор тирозинкиназы содержит сорафениб, ленватиниб, регорафениб, кабозантиниб, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, эрлотиниб, пемигатиниб, эверолимус, гифитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, темсиролимус или любую их комбинацию.

53. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.51 или 52, где антиангиогенное средство содержит ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецепторной тирозинкиназы с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), члена А семейства 14 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.

54. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-53, где антиангиогенное средство содержит бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

55. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-54, где ингибитор контрольной точки содержит ингибитор белка 1 пути программируемой гибели клеток (PD-1), ингибитор ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4 (CTLA-4), ингибитор Т-клеточного рецептора с иммуноглобулиновым доменом и доменом ITIM (TIGIT), ингибитор Т-клеточного рецептора-3 с иммуноглобулиновым доменом и доменом муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-N3, ингибитор B7-N4, ингибитор В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор супрессора активации Т-клеток, содержащего V-домен Ig (VISTA), ингибитор индоламин-

2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR), ингибитор рецептора аденозина A2a (A2aR), ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор CD47, ингибитор CD48, ингибитор CD73, ингибитор CD113, ингибитор связывающего сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобного лектина-7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцированного глюкокортикоидами родственного TNFR белка (GITR), ингибитор галектина-1, ингибитор галектина-9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы-1 клеточной адгезии (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор белка с преобладанием повторов гликопротеина A (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка-1 программируемой клеточной смерти (PD1H), ингибитор ассоциированного с лейкоцитами иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

56. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-55, где ингибитор контрольной точки содержит ингибитор пути PD-1.

57. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.55 или 56, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

58. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.56 или 57, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

59. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.57 или 58, где антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

60. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57-59, где антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизированное, человеческое или мультиспецифическое антитело.

61. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.60, где мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

62. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.57 или 58, 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 связывающий полипептид.

63. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57-62, где антитело против PD-1 вступает в перекрестную конкуренцию с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

64. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57-63, где антитело против PD-1 связывается с таким же эпитопом, как и ниволумаб.

65. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57-62, где антитело против PD-1 вступает в перекрестную конкуренцию с пембролизумабом за связывание с PD-1 человека.

66. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57-62 или 65, где антитело против PD-1 связывается с таким же эпитопом, как и пембролизумаб.

67. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57-62, где антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001, MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит их антигенсвязывающую часть.

68. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.55 или 56, где ингибитор пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2.

69. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.68, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид.

70. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.68 или 69, где растворимый полипептид PD-L2 содержит связывающий лиганд фрагмент внеклеточного домена PD-L2.

71. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 68-70, где растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит группу, увеличивающую время полужизни.

72. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.71, где группа, увеличивающая время полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, связывающий иммуноглобулин полипептид, иммуноглобулин G (IgG), связывающий альбумин полипептид (ABP), группу пасилирования, группу гэкилирования, XTEN, группу пегилирования, область Fc или любую их комбинацию.

73. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.72, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.

74. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.56 или 57, где ингибитор пути PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

75. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.57 или 74, где антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

76. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57, 74 или 75, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизованное, человеческое или мультиспецифическое антитело.

77. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.76, где мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

78. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.57 или 74, 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.

79. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57 или 74-78, где антитело против PD-L1 вступает в перекрестную конкуренцию с атезолизумабом за связывание с PD-L1 человека.

80. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57 или 74-79, где антитело против PD-L1 связывается с таким же эпитопом, как и атезолизумаб.

81. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57 или 74-78, где антитело против PD-L1 вступает в перекрестную конкуренцию с дурвалумабом за связывание с PD-L1 человека.

82. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57, 74-78 или 81, где антитело против PD-L1 связывается с таким же эпитопом, как и дурвалумаб.

83. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57 или 74-78, где антитело против PD-L1 вступает в перекрестную конкуренцию с авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

84. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57, 74-78 или 83, где антитело против PD-L1 связывается с таким же эпитопом, как и авелумаб.

85. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 57 или 74-78, 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.

86. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.56 или 57, где ингибитор пути PD-1 представляет собой BMS-986189.

87. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-86, где ингибитор контрольной точки содержит ингибитор CTLA-4.

88. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.87, где ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

89. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.88, где антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

90. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.88 или 89, где антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, химерное, гуманизованное, человеческое или мультиспецифическое антитело.

91. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.90, где мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливаемое антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

92. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.88, 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 связывающий полипептид.

93. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 88-92, где антитело против CTLA-4 вступает в перекрестную конкуренцию с ипилимумабом за связывание с CTLA-4 человека.

94. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 88-93, где антитело против CTLA-4 связывается с таким же эпитопом, как и ипилимумаб.

95. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-94, где ингибитор контрольной точки составляют для внутривенного введения.

96. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-95, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки составляют отдельно.

97. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.96, где каждый ингибитор контрольной точки составляют отдельно, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

98. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-95, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки составляют совместно.

99. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.98, где два или более ингибиторов контрольных точек составляют совместно, когда ингибитор контрольной точки содержит более одного ингибитора контрольной точки.

100. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.96 или 97, где ингибитор контрольной точки вводят до антагониста LAG-3.

101. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.96 или 97, где антагонист LAG-3 вводят до ингибитора контрольной точки.

102. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 96-99, где антагонист LAG-3 и ингибитор контрольной точки вводят одновременно.

103. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-102, где ингибитор контрольной точки вводят в базовой дозе.

104. Способ или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 51-102, где ингибитор контрольной точки вводят в форме основанной на массе дозы.

105. Способ или антагонист LAG-3 для применения по п.103 или 104, где дозу вводят один раз в приблизительно каждую неделю, один раз в приблизительно каждые две недели, один раз в приблизительно каждые три недели, один раз в приблизительно каждые четыре недели, один раз в приблизительно каждые пять недель, один раз в приблизительно каждые шесть недель, один раз в приблизительно каждые семь недель, один раз в приблизительно каждые восемь недель, один раз в приблизительно каждые девять недель, один раз в приблизительно каждые десять недель, один раз в приблизительно каждые одиннадцать недель, или один раз в приблизительно каждые двенадцать недель.

106. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-105 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-105, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, печеночноклеточного рака, рака желудка и пищевода, меланомы, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака легкого, рака почки, рака головы и шеи, рака ободочной кишки и любой их комбинации.

107. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-106 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-106, где злокачественная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря.

108. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-106 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-106, где злокачественная опухоль представляет собой рак желудка.

109. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-106 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-106, где злокачественная опухоль представляет собой меланому.

110. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-106 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-106, где злокачественная опухоль представляет собой рак легкого.

111. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-106 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-106, где злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы.

112. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-106 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-106, где злокачественная опухоль представляет собой печеночноклеточный рак.

113. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-112 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-112, где злокачественная опухоль является неоперабельной.

114. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-112 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-112, где злокачественная опухоль является местнораспространенной.

115. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-112 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-112, где злокачественная опухоль является метастазирующей.

116. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-115 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-115, где введение лечит злокачественную опухоль.

117. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-116 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-116, где введение уменьшает размер опухоли, ассоциированной с злокачественной опухолью.

118. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-117 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-117, где размер опухоли уменьшают по меньшей мере на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, или приблизительно 50%, по сравнению с размером опухоли до введения.

119. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-118 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-118, где для субъекта показана выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере

приблизительно четыре года, или по меньшей мере приблизительно пять лет после начального введения.

120. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-119 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-119, где для субъекта показано стабильное заболевание после введения.

121. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-119 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-119, где для субъекта показан частичный ответ после введения.

122. Способ по любому из пп. 1-5 и 9-119 или антагонист LAG-3 для применения по любому из пп. 6-119, где для субъекта показан полный ответ после введения.

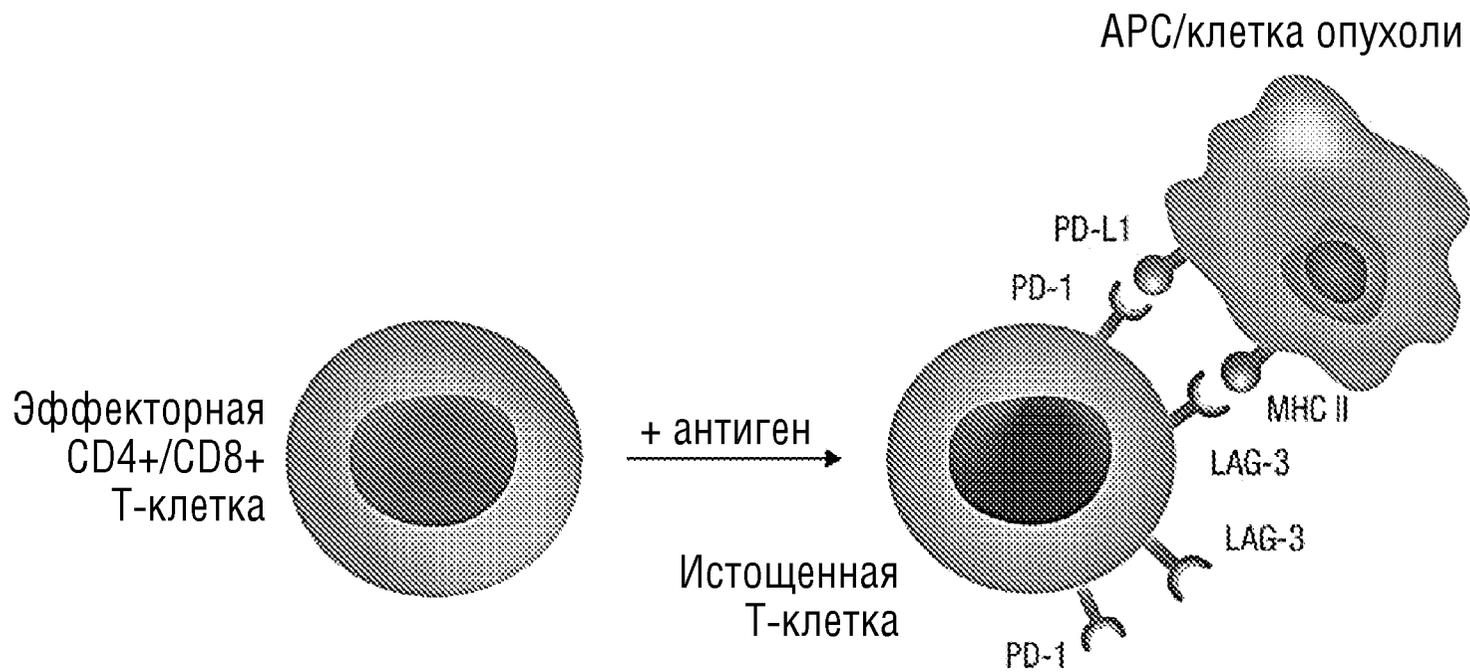
123. Набор для лечения субъекта, пораженного опухолью, содержащий:

(a) дозу антагониста LAG-3; и

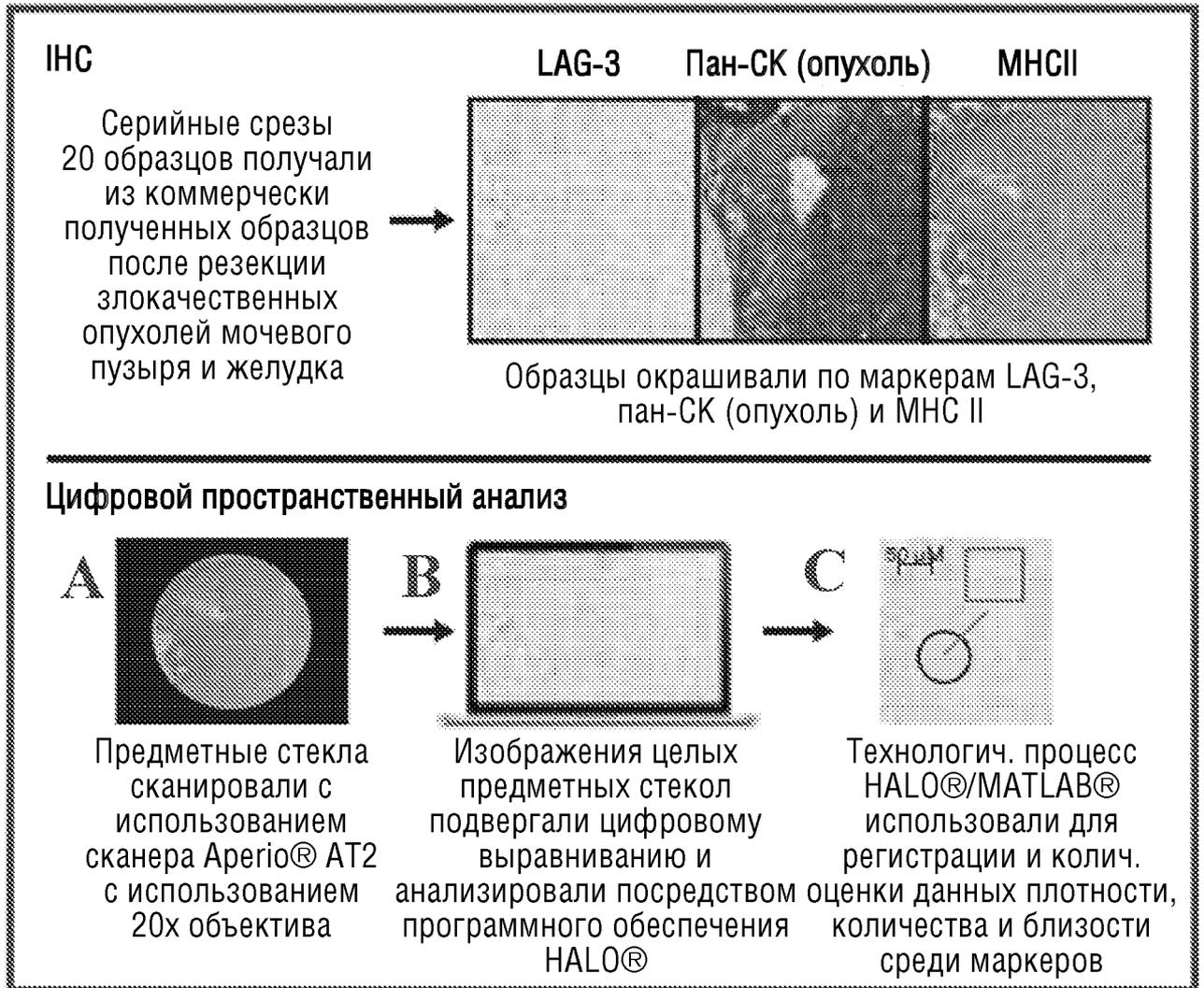
(b) инструкции для использования антагониста LAG-3 в способе по любому из пп. 1-5 и 9-122 или антагониста LAG-3 для применения по любому из пп. 6-122.

124. Набор по п.123, дополнительно включающий дозу ингибитора пути PD-1.

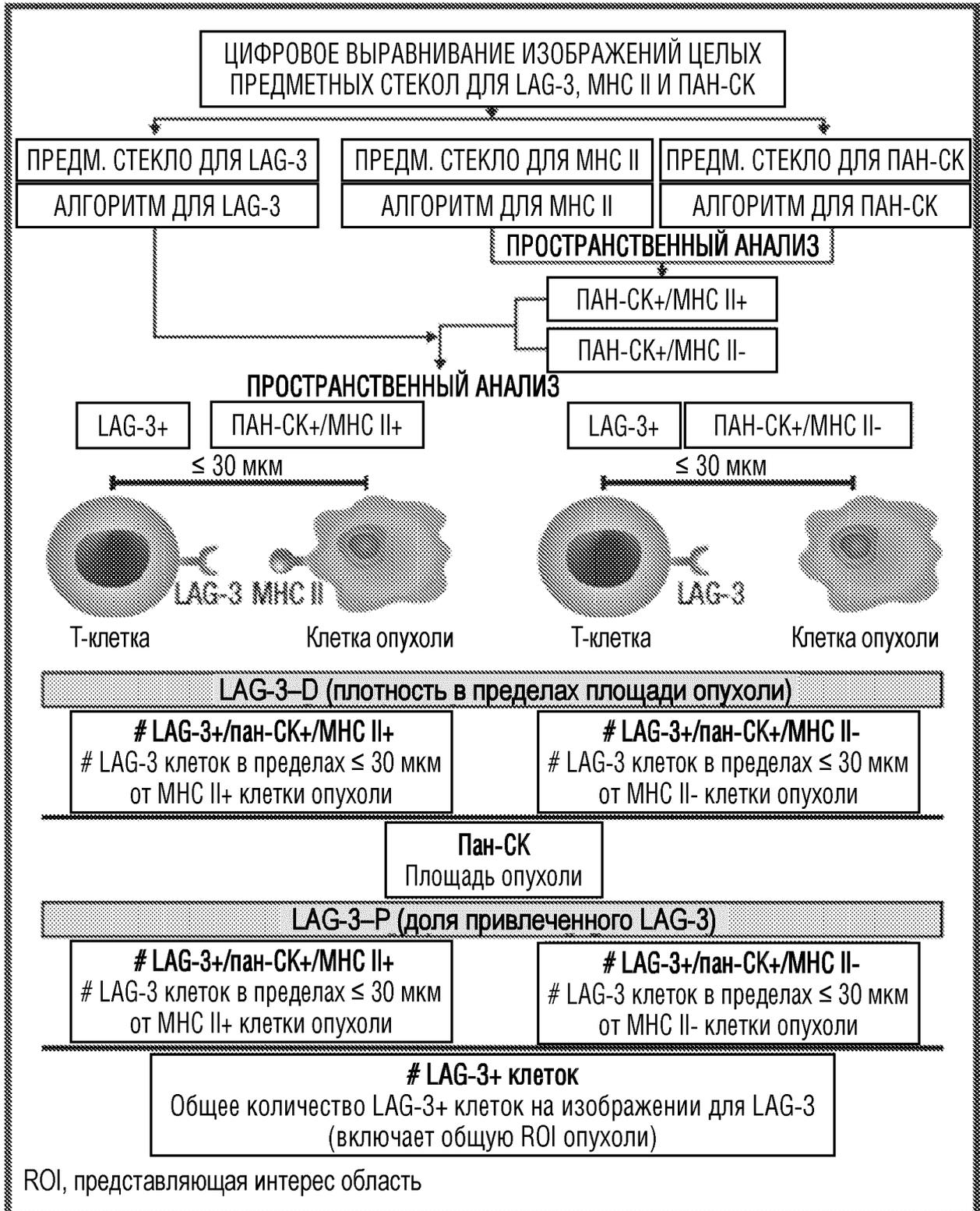
ФИГ.1



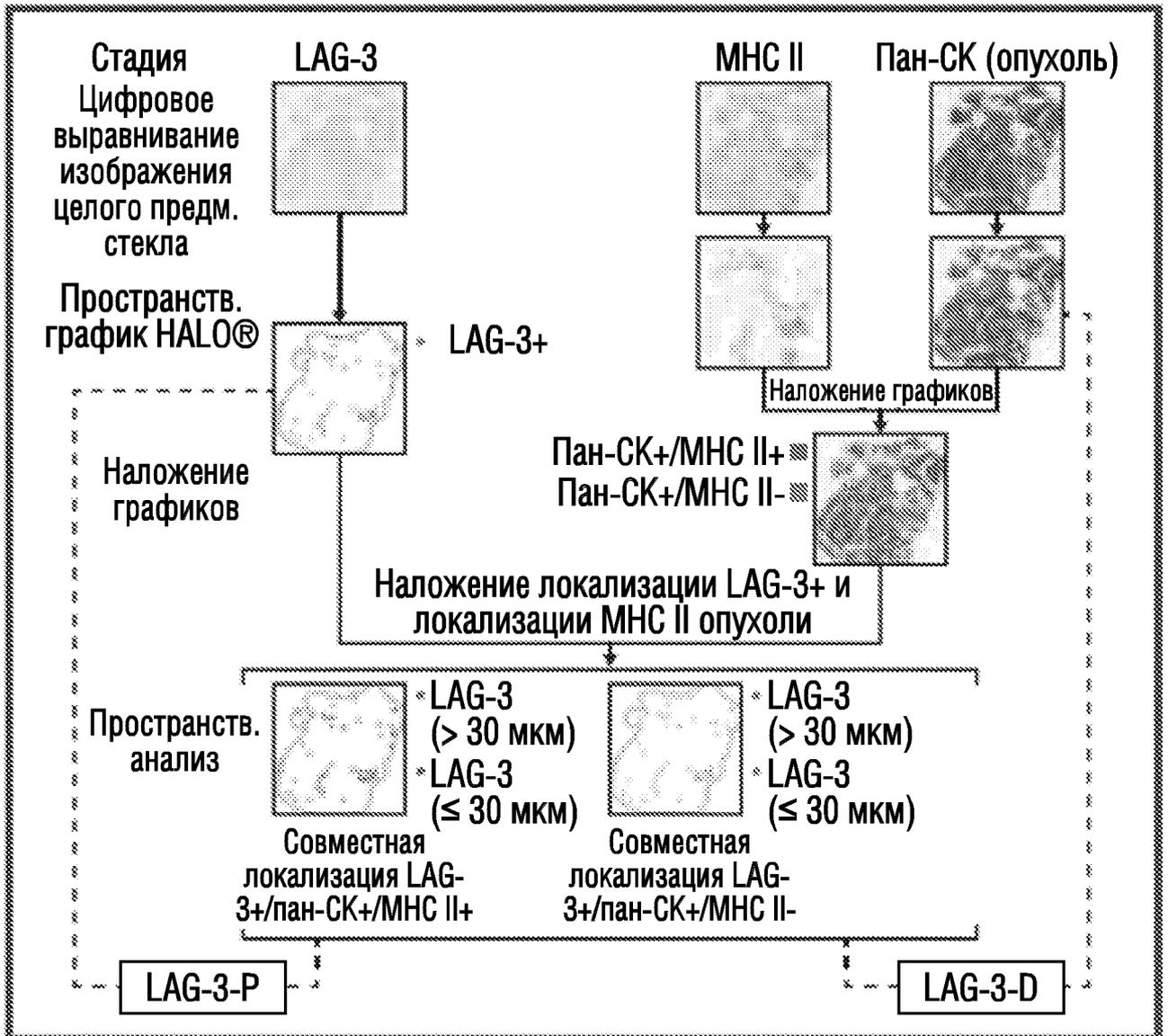
ФИГ.2



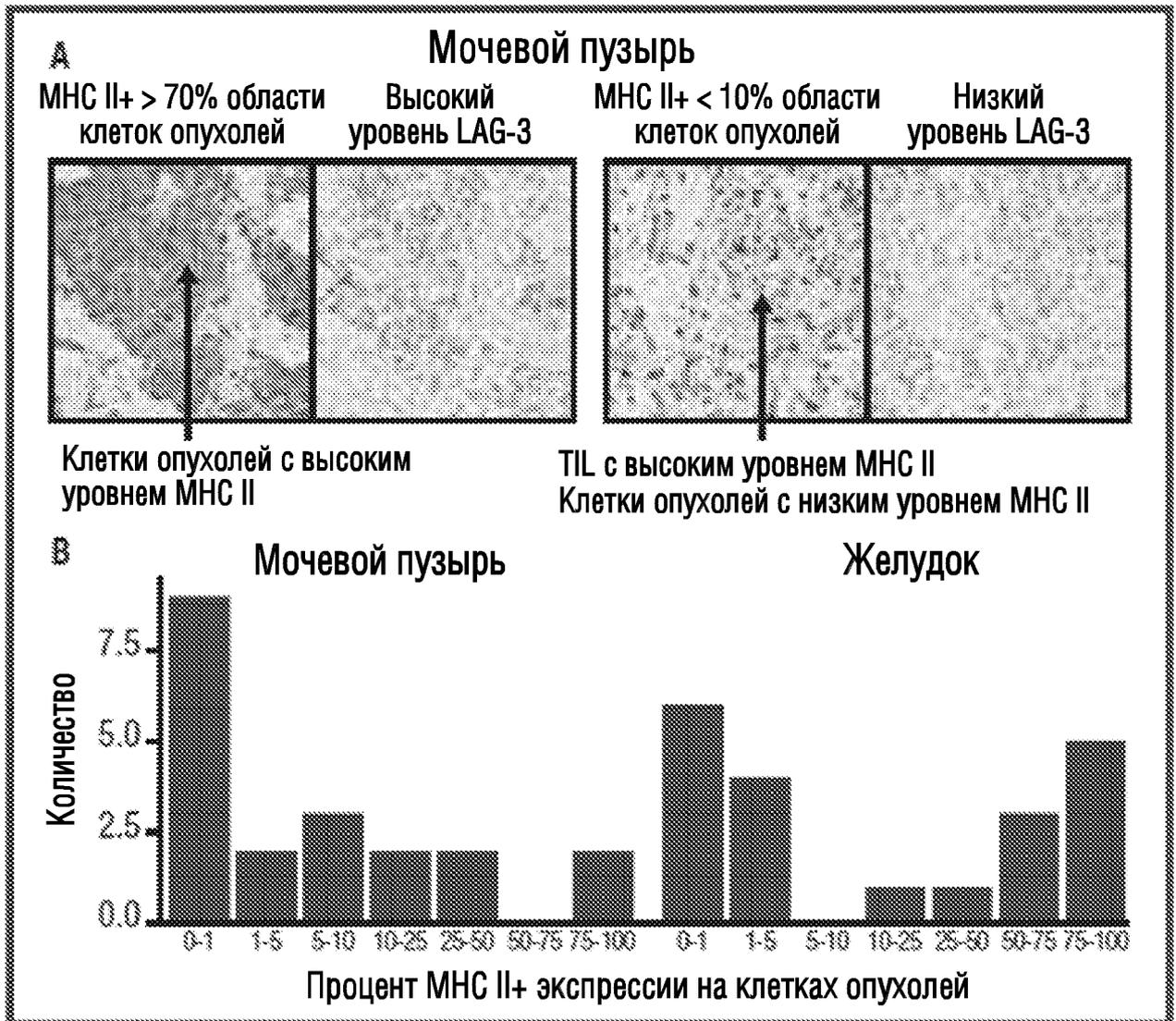
ФИГ.3



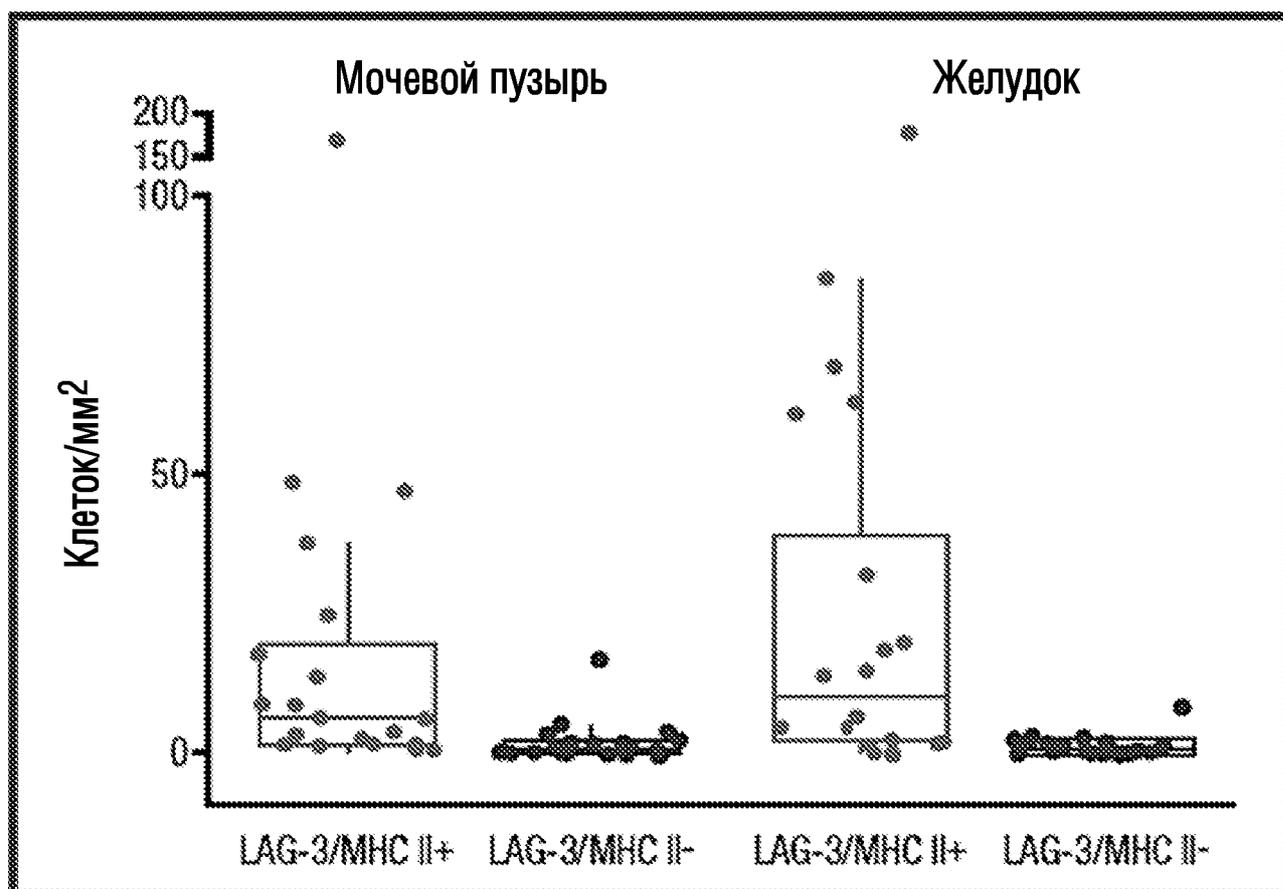
ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.6



ФИГ.7

