

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291422** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.10.05

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

(22) Дата подачи заявки
2020.11.06

(54) **ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ АНТАГОНИСТОМ LAG-3**

(31) **62/932,916**

(32) **2019.11.08**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/059411**

(87) **WO 2021/092380 2021.05.14**

(71) Заявитель:

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

(72) Изобретатель:

**Сривастава Шивани, Абаскхарун
Мина (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека антагонистом гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). В некоторых аспектах способ включает комбинацию антагониста LAG-3 с ингибитором антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4). В некоторых аспектах способ включает одно или несколько дополнительных терапевтических средств и/или способов терапии злокачественной опухоли.

202291422

A1

A1

202291422

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574145EA/019

ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ АНТАГОНИСТОМ LAG-3

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящей заявке РСТ испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/932916, поданной 8 ноября 2019 года, которая включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Изобретение, описанное в настоящем описании, относится к способам лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, включающим антагонист гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Злокачественные опухоли человека имеют многочисленные генетические и эпигенетические изменения, приводящие к образованию неоантигенов, потенциально распознаваемых иммунной системой (Sjoblom *et al.* (2006) *Science* 314:268-74). Адаптивная иммунная система, включая Т- и В-лимфоциты, имеет мощный противораковый потенциал с широкой способностью и исключительной специфичностью в отношении ответа на разнообразные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование всех этих признаков адаптивной иммунной системы делает иммунотерапию уникальной среди всех способов лечения злокачественной опухоли.

[0004] Ген активации лимфоцитов 3 (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):1885-91). LAG-3 является близкородственным для CD4, который является корцептором для активации Т-хелперных клеток. Обе молекулы имеют 4 внеклеточных Ig-подобных домена и связываются с основным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II. В противоположность CD4, LAG-3 экспрессируется только на клеточной поверхности активированных Т-клеток, и его отщепление от клеточной поверхности завершает передачу сигнала LAG-3. LAG-3 также может встречаться в качестве растворимого белка, однако его функция неизвестна.

[0005] Антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) представляет собой иммуноингибиторный рецептор, принадлежащий семейству CD28. *In vivo* CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также называемые В7-1 и В7-2, соответственно).

[0006] Задачей настоящего изобретения является предоставление улучшенных способов лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или

метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) антагониста гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), и (b) ингибитора антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4); где пациент имеет сенсibiliзирующую мутацию для таргетной терапии ингибиторами.

[0008] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) антагониста LAG-3, и (b) ингибитора CTLA-4; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

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

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

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

[0012] В некоторых аспектах у пациента произошло прогрессирование в ходе предшествующей терапии.

[0013] В некоторых аспектах пациенту не проводили предшествующую системную терапию злокачественной опухоли, пациенту не проводили предшествующую системную терапию меланомы или пациенту не проводили предшествующую системную терапию нерезектабельной или метастазирующей меланомы.

[0014] В некоторых аспектах пациент является наивным в отношении предшествующей терапии на основе иммуноонкологии, пациент является наивным в отношении предшествующей терапии меланомы на основе иммуноонкологии или меланома является наивной в отношении предшествующей терапии на основе иммуноонкологии.

[0015] В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV.

[0016] В некоторых аспектах пациент имеет показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равный 0 или 1.

[0017] В некоторых аспектах пациент имеет мутацию В-протоонкогена быстрорастущей фибросаркомы (BRAF), киназы митоген-активируемой регулируемой внеклеточным сигналом киназы (MEK), гомолога вирусного онкогена нейробластомы RAS (NRAS) и/или протоонкогена с-KIT (KIT), чувствительную к таргетной терапии ингибитором. В некоторых аспектах пациент имеет мутацию BRAF, чувствительную к таргетной терапии ингибитором.

[0018] В некоторых аспектах одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере

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

[0019] В некоторых аспектах одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1.

[0020] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0021] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

[0022] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливающее антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0023] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0024] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизированное BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0025] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5.

[0026] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12.

[0027] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO: 3 и 5, соответственно.

[0028] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

[0029] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO: 30 и 2, соответственно.

[0030] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:41. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит часть, продлевающую время полужизни. В некоторых аспектах часть, продлевающая время полужизни, включает константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующую часть, хесилирующую часть, XTEN, пегилирующую часть, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

[0031] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0032] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

[0033] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0034] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой F(ab')₂-

фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0035] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, МК-1308, АGEN-1884, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0036] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0037] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

[0038] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно.

[0039] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит тяжелую и легкую цепи ипилимумаба.

[0040] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют для внутривенного введения.

[0041] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют по отдельности.

[0042] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют вместе.

[0043] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят до ингибитора CTLA-4.

[0044] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 вводят до антагониста LAG-3.

[0045] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 вводят одновременно.

[0046] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и/или ингибитор CTLA-4 вводят в базовой дозе.

[0047] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и/или ингибитор CTLA-4 вводят в дозе от по меньшей мере приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до

[0053] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение пациенту дополнительного терапевтического средства. В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство включает противораковое средство. В некоторых аспектах противораковое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор точки контроля, стимулятор точки контроля, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, средство на основе платины, алкилирующее средство, таксан, нуклеозидный аналог, антимаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0054] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы включает дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб или любую их комбинацию.

[0055] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает ингибитор сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецептора тирозинкиназы с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), представителя А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.

[0056] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

[0057] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля включает ингибитор каскада белка запрограммированной смерти 1 (PD-1), ингибитор домена Т-клеточного иммуноглобулина и ITIM (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домен Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-N3, ингибитор B7-N4, ингибитор В- и Т-клеточного лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор супрессора активации Т-клеток с V-доменом Ig (VISTA), ингибитор индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (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 иммуноглобулин-подобного лектина 7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцируемого глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина 1, ингибитор галектина 9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии 1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладающими повторами (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка запрограммированной смерти 1 (PD1H), ингибитор

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

[0058] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля включает ингибитор каскада PD-1.

[0059] В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

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

[0061] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0062] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0063] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0064] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0065] В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит часть, продлевающую время полужизни. В некоторых аспектах часть, продлевающая время полужизни, включает константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующую часть, хесилирующую часть, XTEN, пегилирующую часть, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.

[0066] В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

[0067] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0068] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0069] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0070] 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.

[0071] В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой BMS-986189.

[0072] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 360 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0073] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 720 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0074] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1080 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0075] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1200 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0076] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 360 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0077] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 720 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0078] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1080 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0079] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или

метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1200 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0080] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

[0081] В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV.

[0082] В некоторых аспектах пациент имеет показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равный 0 или 1.

[0083] В некоторых аспектах одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺ клетки. В некоторых аспектах более приблизительно 1% инфильтрирующих опухоль лимфоцитов пациента экспрессирует LAG-3.

[0084] В некоторых аспектах одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере

приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1. В некоторых аспектах более приблизительно 1% опухолевых клеток пациента экспрессирует PD-L1.

[0085] В некоторых аспектах опухолевые клетки пациента содержат мутацию BRAF V600.

[0086] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

[0087] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливающее антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0088] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и/или антитело против CTLA-4 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0089] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизованное BAP050, IMP-701 (LAG-525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0090] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющие последовательность указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5.

[0091] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12.

[0092] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно.

[0093] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

[0094] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:30 и 2, соответственно.

[0095] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, МК-1308, AGEN-1884, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0096] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0097] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит: (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35; (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36; (c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37; (d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38; (e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и (f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

[0098] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно.

[0099] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит тяжелую и легкую цепи ипилимумаба.

[0100] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение ингибитора каскада PD-1. В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, REGN2810 (цемиплимаб), JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INC SHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0101] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 составляют для внутривенного введения.

[0102] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 составляют по отдельности.

[0103] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 составляют вместе.

[0104] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят вместе.

[0105] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят по отдельности.

[0106] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят одновременно с антителом против CTLA-4.

[0107] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят до введения антитела против CTLA-4.

[0108] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят после введения антитела против CTLA-4.

[0109] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0110] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0111] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0112] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 1080 мг антитела против LAG-3, содержащего домены

CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0113] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0114] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0115] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0116] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или

метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 1080 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (б) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0117] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (б) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0118] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

[0119] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждые три недели.

[0120] В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV.

[0121] В некоторых аспектах пациент имеет показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равный 0 или 1.

[0122] В некоторых аспектах одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере

приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺ клетки. В некоторых аспектах более приблизительно 1% инфильтрирующих опухоль лимфоцитов пациента экспрессирует LAG-3.

[0123] В некоторых аспектах одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1. В некоторых аспектах более 1% опухолевых клеток пациента экспрессирует PD-L1.

[0124] В некоторых аспектах опухолевые клетки пациента содержат мутацию BRAF V600.

[0125] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего: (i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10; (v) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (vi) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего: (i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35; (ii) CDR2 вариабельной

области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36; (iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38; (v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и (vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

[0126] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего: (i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10; (v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего: (i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35; (ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36; (iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38; (v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и (vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0127] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту эффективного количества каждой из: (a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно.

[0128] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение

пациенту: (а) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0129] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

[0130] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждые три недели.

[0131] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой релатимаб.

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

[0133] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту антитела против LAG-3, содержащего: (а) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (b) CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (c) CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (d) CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10; (e) CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (f) CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы; и где по меньшей мере одна вводимая доза антитела против LAG-3 составляет приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг.

[0134] В некоторых аспектах пациенту дополнительно проводят химиотерапию.

[0135] В некоторых аспектах опухолевые клетки пациента экспрессируют фибриноген-подобный белок 1 (FGL1).

[0136] В некоторых аспектах присутствие мутации BRAF V600E в образце опухоли подтверждают до начала лечения. В некоторых аспектах присутствие мутации BRAF V600E подтверждают с использованием теста cobas® 4800 BRAF V600 Mutation test.

[0137] В некоторых аспектах пациенту не вводят дополнительно ингибитор каскада PD-1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0138] Настоящее изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, включающему введение пациенту антагониста LAG-3 (например, антитело против LAG-3). В некоторых аспектах пациент имеет сенсibiliзирующую мутацию для таргетной терапии ингибитором (например, мутацию В-протоонкогена быстрорастущей фибросаркомы (BRAF)). В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой, второй или третьей линии. В некоторых аспектах пациенту ранее вводили ингибитор каскада белка запрограммированной смерти 1 (PD-1) (например, антитело против PD-1) в качестве способа лечения меланомы. В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV. Настоящее изобретение также относится к способам лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, включающим комбинацию антагониста LAG-3 (например, антитело против LAG-3) и ингибитора CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4). В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств (например, ингибитор каскада PD-1, такой как антитело против PD-1) и/или противораковых средств (например, химиотерапия) в комбинации с антагонистом LAG-3 или в комбинации с антагонистом LAG-3 и ингибитором CTLA-4. В некоторых аспектах способ дополнительно включает: определение экспрессии LAG-3 и/или PD-L1 в опухолевой ткани пациента и/или введение пациенту антагониста LAG-3 или комбинации антагониста LAG-3 и ингибитора CTLA-4, исходя из экспрессии LAG-3 и/или PD-L1 в опухолевой ткани пациента.

I. Термины

[0139] Чтобы настоящее изобретение стало более понятным, сначала определены определенные термины. Как используют в настоящей заявке, за исключением случаев, когда явно указано в настоящем описании, каждый из приведенных ниже терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения приведены на протяжении настоящей заявки.

[0140] Следует отметить, что объект в форме единственного числа относится к одному или нескольким таким объектам; например, подразумевается, что "нуклеотидная последовательность" обозначает одну или несколько нуклеотидных последовательностей. По существу, термины в форме единственного числа, "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0141] Термин "и/или", когда он используется в настоящем описании, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим из них или без него. Таким образом, термин "и/или", как используют в выражении, таком как "А и/или В" в настоящем описании, подразумевает включение "А и В", "А или В", "А" (только) и "В" (только). Аналогично, термин "и/или", как используют

в настоящем описании в выражении, таком как "А, В и/или С" охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (только); В (только) и С (только).

[0142] Понятно, что, когда аспекты описаны в настоящем описании с помощью формулировки "содержащий", также предусматриваются в остальном аналогичные аспекты, описанные в терминах "состоящий из" и/или "по существу состоящий из".

[0143] Термины "приблизительно" или "по существу составляющий" относятся к величине или композиции, которые находятся в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретной величины или композиции, как определяет специалист в данной области, который зависит частично от того, как величину или композицию измеряют или определяют, т.е. ограничений системы измерения. Например, "приблизительно" или "по существу составляющий" может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области. Альтернативно "приблизительно" или "по существу состоящий из" может означать 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%). Более того, в частности, в отношении биологических систем или процессов, термины могут быть округлены до порядка величины или вплоть до 5-кратного значения величины. Когда конкретные величины или композиции предоставлены в заявке и формуле изобретения, если нет иных указаний, значение "приблизительно" или "по существу составляющий" должны подразумеваться в рамках приемлемого диапазона погрешности для этой конкретной величины или композиции.

[0144] Как описано в настоящем описании, следует понимать, что любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон соотношений или диапазон целых чисел включает величину любого целого числа в указанном диапазоне и, в соответствующих случаях, их части (такие как одна десятая и одна сотая целого числа), если нет иных указаний.

[0145] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение. Например, в Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press; и The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Press, предоставлен специалисту в данной области общий словарь многих из терминов, используемых в настоящем описании.

[0146] Единицы, приставки и символы обозначаются в соответствии с их признанной Международной системой единиц (SI) формой. Числовые диапазоны являются включающими числа, определяющие диапазон.

[0147] Заголовки, приведенные в настоящем описании, не являются ограничениями различных аспектов изобретения, которые могут устанавливаться описанием в целом.

Таким образом, термины, определенные непосредственно ниже, более подробно определены посредством описания во всей полноте.

[0148] "Антагонист" включает, но не ограничивается ими, любую молекулу, способную блокировать, снижать или иным образом ограничивать взаимодействие или активность молекулы-мишени (например, LAG-3). В некоторых аспектах антагонист представляет собой антитело. В других аспектах антагонист включает низкомолекулярное соединение. Термины "ингибитор" и "антагонист" используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0149] "Антитело" (Ab) включает, но не ограничивается этим, гликопротеин иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелых (H) цепи и две легких цепи (L), соединенных друг с другом дисульфидными связями. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как V_H) и константную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как C_H). Константная область тяжелой цепи содержит три константных домена: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как V_L) и константную область легкой цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как C_L). Константная область легкой цепи содержит один константный домен, C_L . Области V_H и V_L могут быть далее подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), между которыми находятся области, которые являются более консервативными, называемые каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, расположенные от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антитела 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 C-концевой лизин или не иметь его. Если в настоящем описании нет иных указаний, аминокислоты в переменных областях пронумерованы с использованием системы нумерации Kabat и аминокислоты в константных областях пронумерованы с использованием системы EU.

[0150] Иммуноглобулин может происходить из любого из широко известных изотипов, включая, но не ограничиваясь ими IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также известны специалистам в данной области, и они включают, но не ограничиваются ими, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. "Изотип" относится к классу или подклассу антитела (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи. Термин "антитело" включает в качестве примера как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; антитела человека или не являющиеся человеческими антитела; полностью синтетические антитела; одноцепочечные антитела;

моноспецифические антитела; биспецифические антитела и мультиспецифические антитела. Не являющееся человеческим антитело может быть гуманизировано рекомбинантными способами для снижения его иммуногенности у человека. Когда прямо не указано 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 специфически связываться с антигеном, с которым связывается целый иммуноглобулин. Примеры "антигенсвязывающей части" или "антигенсвязывающего фрагмента" включают: (1) Fab-фрагмент (фрагмент в результате расщепления папаином) или сходный одновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , L_C и C_{H1} ; (2) F(ab')₂-фрагмент (фрагмент в результате расщепления пепсином) или сходный двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (3) Fd-фрагмент, состоящий из доменов V_H и C_{H1} ; (4) Fv-фрагмент, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча; (5) фрагмента в виде однодоменного антитела (dAb) (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-46), который состоит из V_H -домена; (6) би-однодоменного антитела, которое состоит из двух V_H -доменов, связанных шарнирной областью (перенацеливающие антитела с двойной аффинностью (DART)); или (7) иммуноглобулина с двойным переменным доменом. Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, V_L и V_H , кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с использованием рекомбинантных способов синтетическим линкером, который позволяет получение их в качестве единой белковой цепи, в которой области V_L и V_H спарены с образованием 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).

[0151] "Выделенное антитело" относится к антителу, которое является по существу свободным от других антител, имеющих другую антигенную специфичность (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, является по существу свободным от антител, которые не связываются специфически с LAG-3). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с LAG-3, может обладать перекрестной реактивностью в отношении других антигенов, таких как молекулы LAG-3 из другого вида. Более того, выделенное антитело может быть по существу свободным от другого клеточного материала и/или химических веществ.

[0152] Термин "моноклональное антитело" ("mAb") относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител с одним молекулярным составом, т.е. молекул антител, чьи первичные последовательности являются по существу идентичными и которые проявляют одну специфичность связывания и аффинность в отношении конкретного эпитопа. MAб является примером выделенного антитела. MAб можно получать способом гибридом, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в данной области.

[0153] Антитело "человека" (HuMAb) относится к антителу, имеющему

вариабельные области, в которых как каркасные области, так и области CDR, происходят из последовательностей иммуноглобулинов зародышевого типа человека. Более того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулинов зародышевого типа человека. Антитела человека по изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевого типа человека (например, мутации, внесенные посредством случайного или сайт-направленного мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*). Однако не подразумевается, что термин "антитело человека", как используют в рамках изобретения, включает антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, трансплантированы в последовательности каркасной области человека. Термины антитела "человека" и "полностью человеческие" антитела используются в качестве синонимов.

[0154] "Гуманизированное антитело" относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все из аминокислот вне доменов CDR не являющегося человеческим антитела заменены соответствующими аминокислотами, происходящими из иммуноглобулинов человека. В одном варианте осуществления гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все из аминокислот вне доменов CDR заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, в то время как некоторые, большинство или все аминокислоты в одной или нескольких областях CDR являются неизменными. Являются допустимыми небольшие вставки, делеции, инсерции, замены или модификации аминокислот при условии, что они не устраняют способность антитела связывать конкретный антиген. "Гуманизированное" антитело сохраняет антигенную специфичность, сходную с антигенной специфичностью исходного антитела.

[0155] "Химерное антитело" относится к антителу, в котором вариабельные области происходят из одного вида и константные области происходят из другого вида, такому как антитело, в котором вариабельные области происходят из антитела мыши и константные области происходят из антитела человека.

[0156] Антитело "против антигена" относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело против LAG-3 специфически связывается с LAG-3.

[0157] "LAG-3" относится к гену активации лимфоцитов 3. Термин "LAG-3" включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. Например, антитела, специфичные к белку LAG-3 человека, в определенных случаях могут перекрестно реагировать с белком LAG-3 из вида, отличного от человека. В других аспектах антитела, специфичные в отношении белка LAG-3 человека, могут быть полностью специфическими в отношении белка LAG-3 человека и могут не демонстрировать видовую или другие типы перекрестной реактивности, или могут перекрестно реагировать с LAG-3 из определенных других видов, но не из всех других видов (например, перекрестно реагируют с LAG-3 обезьяны, но не с LAG-3 мыши). Термин "LAG-3 человека" относится к LAG-3 с

последовательностью человека, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 человека, имеющая номер доступа GenBank № NP_002277. Термин "LAG-3 мыши" относится к LAG-3 с последовательностью мыши, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 мыши, имеющая номер доступа GenBank № NP_032505. LAG-3 также известен в данной области, например, как CD223. Последовательность LAG-3 человека может отличаться от LAG-3 человека с номером доступа GenBank № NP_002277 наличием, например, консервативных мутаций или мутаций в неконсервативных областях, и LAG-3 имеет по существу ту же биологическую функцию, что и LAG-3 человека с номером доступа GenBank № NP_002277. Например, биологическая функция LAG-3 человека состоит в наличии эпитопа во внеклеточном домене LAG-3, с которым связывается антитело по настоящему изобретению, или биологическая функция LAG-3 человека состоит в связывании с молекулами МНС класса II.

[0158] Конкретная последовательность LAG-3 человека, как правило, по меньшей мере приблизительно на 90% идентична аминокислотной последовательности LAG-3 человека с номером доступа GenBank № NP_002277 и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют аминокислотную последовательность как последовательность человека по сравнению с аминокислотными последовательностями LAG-3 другого вида (например, мыши). В определенных случаях LAG-3 человека может быть по меньшей мере приблизительно на 95% или даже по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентичен аминокислотной последовательности LAG-3 с номером доступа GenBank № NP_002277. В определенных аспектах последовательность LAG-3 человека демонстрирует не более 10 аминокислотных отличий от последовательности LAG-3 с номером доступа GenBank № NP_002277. В определенных аспектах LAG-3 человека может демонстрировать не более 5, или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотного отличия от последовательности LAG-3 с номером доступа GenBank № NP_002277.

[0159] "Белок запрограммированной смерти 1 (PD-1)" относится к иммуноингибиторному рецептору, принадлежащему семейству CD28. *In vivo* PD-1 экспрессируется в основном на предварительно активированных Т-клетках и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Термин "PD-1", как используют 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. Полная последовательность hPD-1 может быть найдена под номером доступа GenBank № U64863. "PD-1" и "рецептор PD-1" используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0160] "Антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4)" относится к иммуноингибиторному рецептору, принадлежащему семейству CD28. *In vivo* CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также называемые B7-1 и B7-2, соответственно). Термин "CTLA-4", как используют 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. Полная последовательность hCTLA-4 может быть найдена под номером доступа GenBank № AAB59385.

[0161] "Лиганд белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1)" представляет собой один из двух гликопротеиновых лигандов клеточной поверхности для PD-1 (другой представляет собой PD-L2), который подавляет активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Термин "PD-L1", как используют 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. Полная последовательность hPD-L1 может быть найдена под номером доступа GenBank № Q9NZQ7.

[0162] "Лиганд белка запрограммированной смерти 2 (PD-L2)", как используют в рамках изобретения, включает PD-L2 человека (hPD-L2), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L2, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L2. Полная последовательность hPD-L2 может быть найдена под номером доступа GenBank № Q9BQ51.

[0163] "Пациент", как используют в рамках изобретения, включает любого пациента, который страдает от нерезектабельной или метастазирующей меланомы. Термины "индивидуум" и "пациент" используют в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0164] "Введение" относится к физическому введению индивидууму терапевтического средства (например, композиции или состава, содержащих терапевтическое средство), с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Иллюстративные пути введения включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, посредством инъекции или инфузии. Выражение "парентеральное введение", как используют в рамках изобретения, означает способ введения, отличный от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и он включает, но не ограничивается ими, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, осуществляемую внутрь очага повреждения, внутрикапсульную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутрипозвоночную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых аспектах терапевтическое средство вводят непарентеральным путем, в некоторых аспектах перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназальным путем, вагинально, ректально, сублингвально или местным путем. Введение также можно проводить, например, один раз, несколько раз и/или на протяжении одного или нескольких пролонгированных периодов.

[0165] "Лечение" или "терапия" индивидуума относятся к любому типу

вмешательства или процесса, проводимого у индивидуума, или введения активного вещества индивидууму, с целью обращения вспять, ослабления, облегчения, ингибирования, замедления прогрессирующего, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния, или биохимических признаков, ассоциированных с заболеванием. Критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST) являются показателем эффективности лечения и представляют собой общепринятые правила, которые определяют, когда опухоли отвечают, стабилизируются или прогрессируют в ходе лечения. RECIST 1.1 являются современным руководством по измерению солидных опухолей и определениям для объективной оценки изменения размера опухоли для применения в клинических испытаниях при злокачественных опухолях у взрослых и детей.

[0166] Как используют в рамках изобретения, "эффективное лечение" относится к лечению, обеспечивающему благоприятный эффект, например, смягчение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может иметь форму улучшения относительно исходного уровня, т.е. улучшения относительно показателя или наблюдения, сделанного до начала терапии в соответствии со способом. Благоприятный эффект также может иметь форму остановки, замедления, торможения или стабилизации неблагоприятного прогрессирующего маркера солидной опухоли. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение может, например, уменьшать боль у пациента, уменьшать размер и/или количество очагов повреждения, может снижать или предупреждать метастазирование опухоли, и/или может замедлять рост опухоли.

[0167] Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает желаемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Этот результат может представлять собой снижение, смягчение, облегчение, уменьшение, замедление и/или ослабление одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. В отношении солидных опухолей, эффективное количество включает количество, достаточное для обеспечения сокращения опухоли и/или для уменьшения скорости роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для отсрочивания другой нежелательной клеточной пролиферации. В некоторых аспектах эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предупреждения или отсрочивания рецидива опухоли. Эффективное количество можно вводить посредством одного или нескольких введений. Эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшать количество злокачественных клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, тормозить, замедлять до некоторой степени и останавливать инфильтрацию злокачественных клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или отсрочивать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или несколько из симптомов, ассоциированных со злокачественной опухолью. В одном примере

"эффективное количество" представляет собой количество антитела против LAG-3 отдельно или количество антитела против LAG-3 и количество дополнительного терапевтического средства (например, антитело против CTLA-4), в комбинации, для которых клинически показано, что они вызывают значительное уменьшение злокачественной опухоли или замедление прогрессирования злокачественной опухоли, такой как развернутая солидная опухоль.

[0168] Как используют в рамках изобретения, термины "фиксированная доза", "базовая доза" и "базовая-фиксированная доза" используют взаимозаменяемо, и они относятся к дозе, которую вводят пациенту независимо от массы тела и площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированная или базовая доза не предоставляется в качестве дозы в мг/кг, а в качестве абсолютного количества средства (например, количество в мкг или мг).

[0169] Использование термина "комбинация с фиксированной дозой" в отношении композиции по изобретению означает, что два или более различных ингибиторов, как описано в настоящем описании (например, антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4) 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 определенных 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 относительно мг второго ингибитора.

[0170] Термин "доза в расчете на массу", как указано в настоящем описании, означает, что доза, которую вводят пациенту, вычислена на основе массы тела пациента.

[0171] "Интервал между дозированиями", как используют в рамках изобретения, означает количество времени, которое проходит между введениями доз состава, описанного в настоящем описании, который вводят индивидууму. Таким образом, интервал между дозированиями может быть указан в качестве диапазонов.

[0172] Термин "частота дозирования", как используют в рамках изобретения,

относится к частоте введения доз состава, описанного в настоящем описании, в данный период времени. Частота дозирования может быть указана в качестве количества доз на данный период времени, например, один раз в неделю или один раз в две недели и т.д.

[0173] Термины "приблизительно один раз в неделю", "один раз приблизительно каждую неделю", "один раз приблизительно каждые две недели" или любые сходные термины для интервалов дозирования, как используют в рамках изобретения, означают приблизительное количество, и "приблизительно один раз в неделю" или "один раз приблизительно каждую неделю" могут включать каждые семь суток \pm двое суток, т.е. от каждых пяти суток до каждых девяти суток. Таким образом, частота дозирования "один раз в неделю" может представлять собой каждые пять суток, каждые шесть суток, каждые семь суток, каждые восемь суток или каждые девять суток. "Один раз приблизительно каждые три недели" может включать 21 сутки \pm 3 суток, т.е. от каждых 25 суток до каждых 31 суток. Сходные аппроксимации применимы, например, для одного раза приблизительно каждые две недели, одного раза приблизительно каждые четыре недели, одного раза приблизительно каждые пять недель, одного раза приблизительно каждые шесть недель, одного раза приблизительно каждые семь недель, одного раза приблизительно каждые восемь недель, одного раза приблизительно каждые девять недель, одного раза приблизительно каждые десять недель, одного раза приблизительно каждые одиннадцать недель и одного раза приблизительно каждые двенадцать недель. В некоторых аспектах интервал между введениями один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день на первой неделе, а затем следующую дозу можно вводить в любой день на шестой или двенадцатой неделе, соответственно. В других вариантах осуществления интервал между введениями один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в конкретный день первой недели (например, понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недель (т.е. понедельник), соответственно.

[0174] Термин "новообразование", как используют в рамках изобретения, относится к любой тканевой массе, которая является результатом чрезмерного роста или пролиферации клеток, либо доброкачественного (неракового), либо злокачественного (ракового), включая предзлокачественные очаги повреждения.

[0175] Термин "биологический образец", как используют в рамках изобретения, относится к биологическому материалу, полученному от индивидуума. Биологический образец может содержать любой биологический материал, пригодный для анализа, например, путем секвенирования нуклеиновых кислот в опухоли (или циркулирующих опухолевых клетках) и идентификации геномного изменения в отсеквенированных нуклеиновых кислотах. Биологический образец может представлять собой любую подходящую биологическую ткань или жидкость, например, такую как опухолевая ткань, кровь, плазма крови и сыворотка. Биологический образец может представлять собой тестируемый образец ткани (например, образец ткани, содержащий опухолевые клетки и

инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки). В одном аспекте образец представляет собой биоптат опухолевой ткани, например, фиксированную формалином залитую парафином (FFPE) опухолевую ткань или свежемороженную опухолевую ткань, и т.п. В другом аспекте биологический образец представляет собой жидкий биоптат, который в некоторых аспектах включает одно или несколько из крови, сыворотки, плазмы, циркулирующих опухолевых клеток, ехo-РНК, ct-ДНК и cf-ДНК.

[0176] В качестве примера, "противораковое средство" способствует регрессии злокачественной опухоли у индивидуума. В предпочтительных аспектах терапевтически эффективное количество средства способствует регрессии злокачественной опухоли вплоть до устранения злокачественной опухоли. "Способствование регрессии злокачественной опухоли" означает, что введение эффективного количества противоракового средства, отдельно или в комбинации с другим средством, приводит к снижению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, повышению частоты и длительности бессимптомных периодов заболевания или к предупреждению ухудшения или инвалидизации вследствие заболевания. Кроме того, термины "эффективный" и "эффективность" в отношении способа лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии злокачественной опухоли у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или иным неблагоприятным физиологическим эффектам на клеточном, органном и/или организменном уровне (неблагоприятные эффекты) в результате введения лекарственного средства.

[0177] В качестве примера для лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоракового средства может ингибировать рост злокачественных клеток или рост опухоли по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 60% или по меньшей мере приблизительно на 80% относительно индивидуумов без лечения. В других аспектах изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода времени, составляющего по меньшей мере приблизительно 20 суток, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 40 суток или по меньшей мере приблизительно 60 суток. Помимо этих показателей терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств также должна учитывать паттерны иммуноопосредуемого ответа.

[0178] Как используют в рамках изобретения, терапия на основе "иммуноонкологии" или терапия "I-O" или "IO" относится к терапии, которая включает использование иммунного ответа для нацеливания на опухоль и лечения опухоли у индивидуума. По существу, как используют в рамках изобретения, терапия на I-O представляет собой тип противораковой терапии. В некоторых аспектах и терапия I-O включает введение антитела индивидууму. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму иммунной клетки, например, T-клетки, например, модифицированной T-клетки, например,

T-клетки, модифицированной для экспрессии химерного рецептора антигена или конкретного T-клеточного рецептора. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму терапевтической вакцины. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму цитокина или хемокина. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму интерлейкина. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму интерферона. В некоторых аспектах терапия I-O включает введение индивидууму колониестимулирующего фактора.

[0179] "Иммунный ответ" относится к действию клеток иммунной системы (например, T-лимфоциты, B-лимфоциты, натуральные киллеры (NK), макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, дендритные клетки и нейтрофилы) и растворимых макромолекул, продуцируемых любыми из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), которое приводит к селективному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или выведению из организма позвоночных вторгшихся патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, злокачественных или других аномальных клеток, или, в случаях аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека.

[0180] Термин "положительный по LAG-3" или "положительный по экспрессии LAG-3", касающийся экспрессии LAG-3, относится к опухолевой ткани (например, тестируемый образец ткани), который оценен как экспрессирующий LAG-3 на основе доли (т.е. процента) иммунных клеток (например, инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, таких как CD8+ T-клетки), экспрессирующих LAG-3 (например, экспрессия более или ровно 1%).

[0181] "Отрицательный по LAG-3" или "отрицательный по экспрессии LAG-3" относится к опухолевой ткани (например, тестируемый образец ткани), которая не оценена как экспрессирующая LAG-3 (например, экспрессия LAG-3 менее 1%).

[0182] Термин "положительный по PD-L1" или "положительный по экспрессии PD-L1", касающийся экспрессии PD-L1 на клеточной поверхности, относится к опухолевой ткани (например, тестируемый образец ткани), которая оценена как экспрессирующая PD-L1 на основе доли (т.е. процента) опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1 (например, экспрессия более или ровно 1%).

[0183] Термин "отрицательный по PD-L1" или "отрицательный по экспрессии PD-L1" относится к опухолевой ткани (например, тестируемый образец ткани), которая не оценена как экспрессирующая PD-L1 (например, экспрессия менее 1%).

[0184] Как используют в рамках изобретения, "показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (PS)" представляет собой числовую шкалу, используемую для определения выборки пациентов для исследования в испытании, так чтобы ее можно было единообразно воспроизвести среди врачей, которые набирают пациентов для испытания.

[0185] Различные аспекты изобретения описаны более подробно в приведенных ниже подразделах.

II. Способы по изобретению

[0186] В настоящем описании описаны способы лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способы включают введение пациенту антагониста LAG-3 (например, антитело против LAG-3) отдельно или в комбинации с ингибитором CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4). В некоторых аспектах способы включают дополнительное введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств (например, ингибитор PD-1, такой как антитело против PD-1) и/или проведение способов терапии (например, химиотерапии).

[0187] В некоторых аспектах способ включает введение антагониста LAG-3 и ингибитора CTLA-4, где пациент имеет сенсibiliзирующую мутацию для таргетной терапии ингибиторами (например, мутацию BRAF).

[0188] В некоторых аспектах способ включает введение антагониста LAG-3 и ингибитора CTLA-4, где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0189] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию первой линии (1L).

[0190] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию второй линии (2L).

[0191] В некоторых аспектах способ представляет собой терапию третьей линии (3L).

[0192] В некоторых аспектах у пациента произошло прогрессирование в ходе предшествующей терапии (например, стандартная терапия). Стандартная терапия для различных типов злокачественной опухоли хорошо известна специалистам в данной области. Например, Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN), альянс из 21 основных онкологических центров в США, публикует NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GUIDELINES®), где приводится детальная актуальная информация о стандартных способах лечения для широкого множества злокачественных опухолей. См. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, последний доступ 4 ноября 2020 года.

[0193] В некоторых аспектах пациенту не проводилась предшествующая системная терапия злокачественной опухоли, пациенту не проводилась предшествующая системная терапия меланомы или пациенту не проводилась предшествующая системная терапия нерезектабельной или метастазирующей меланомы.

[0194] В некоторых аспектах пациент является наивным в отношении предшествующей терапии на основе иммуноонкологии (I-O). В некоторых аспектах пациенту никогда не проводилась терапия I-O, проводилась терапия I-O от злокачественной опухоли, отличной от меланомы, или проводилась терапия I-O от предшествующей меланомы, но не текущей меланомы. В некоторых аспектах пациент является наивным в отношении предшествующей терапии I-O, пациент является наивным в отношении предшествующей терапии I-O от меланомы, или меланома является наивной в отношении предшествующей терапии I-O. В некоторых аспектах предшествующая терапия I-O представляет собой антитело. В некоторых аспектах антитело связывает ингибитор точки

контроля. В некоторых аспектах предшествующая терапия I-O представляет собой антитело против PD-1.

[0195] В некоторых аспектах способ по изобретению повышает длительность выживания без прогрессирования (PFS), показатель объективного ответа (ORR), общую выживаемость (OS) или любую их комбинацию по сравнению со стандартной терапией и/или предшествующей терапией, такой как описано в настоящем описании.

[0196] В некоторых аспектах способ по изобретению продлевает выживание без прогрессирования по сравнению со стандартной терапией на: приблизительно 12 месяцев, приблизительно 13 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 17 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 2 года, приблизительно 3 года, приблизительно 4 года, приблизительно 5 лет, приблизительно 6 лет, приблизительно 7 лет, приблизительно 8 лет, приблизительно 9 лет или приблизительно 10 лет.

[0197] В некоторых аспектах способ по изобретению снижает размер опухоли, ингибирует рост опухоли, устраняет опухоль пациента, препятствует рецидиву меланомы, индуцирует ремиссию меланомы, обеспечивает полный ответ или частичный ответ или приводит к любой их комбинации.

[0198] В некоторых аспектах способ по изобретению снижает размер опухоли по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90% или приблизительно на 100% по сравнению с размером опухоли до введения.

[0199] В некоторых аспектах способы по изобретению включают введение пациенту антагониста LAG-3 на основе стадии злокачественной опухоли и/или показателя общего состояния пациента. Стадия злокачественной опухоли и/или статус эффективности могут быть указаны посредством одной или нескольких систем, имеющихся в данной области.

[0200] В некоторых аспектах стадия меланомы основана на системе определения стадии опухоль/узлы/метастазы (TNM), такой как классификация Американского объединенного комитета по изучению онкологических заболеваний (AJCC).

[0201] В некоторых аспектах пациент имеет меланому стадии I, также известную как меланома *in situ*. На стадии I злокачественная опухоль ограничена эпидермисом. Она не распространена в ближайшие лимфатические узлы и в отдаленные части организма. В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии I.

[0202] В некоторых аспектах пациент имеет меланому стадии II. На стадии II опухоль имеет толщину более 1 мм и может быть толще 4 мм. Она может быть или может не быть изъязвленной. Злокачественная опухоль не распространена в ближайшие лимфатические узлы или в отдаленные части организма. В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии II.

[0203] В некоторых аспектах пациент имеет меланому стадии III. В некоторых

аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III. Стадия III разделяется на стадии IIIA, IIIB, IIIC и IIID.

[0204] На стадии IIIA опухоль имеет толщину не более 2 мм и может быть или может не быть изъязвленной. Злокачественная опухоль распространяется в 1-3 ближайших лимфатических узла, однако является настолько небольшой, что может быть видна только под микроскопом. Она не распространена в отдаленные части организма. В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии IIIA.

[0205] На стадии IIIB (1) отсутствует признак первичной опухоли и: (a) злокачественная опухоль распространилась только в один из ближайших лимфатических узлов, или (b) злокачественная опухоль распространилась в очень небольшие области близлежащей кожи (сателлитные опухоли) или в лимфатические каналы кожи вокруг опухоли (без достижения ближайших лимфатических узлов), или (2) опухоль имеет толщину не более 4 мм и может быть или может не быть изъязвленной, и: (a) злокачественная опухоль распространилась только в один ближайший лимфатический узел, или (b) злокачественная опухоль распространилась в очень небольшие области близлежащей кожи (сателлитные опухоли) или в лимфатические каналы кожи вокруг опухоли (без достижения ближайших лимфатических узлов), или (c) злокачественная опухоль распространилась в 2 или 3 ближайших лимфатических узла. На стадии IIIB злокачественная опухоль не распространена в отдаленные части организма. В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии IIIB.

[0206] На стадии IIIC (1) отсутствуют признаки первичной опухоли и: (a) злокачественная опухоль распространилась в 2 или более ближайших лимфатических узла, по меньшей мере в одном из которых она может быть заметна или прощупываться, или (b) злокачественная опухоль распространилась в очень небольшие области близлежащей кожи (сателлитные опухоли) или в лимфатические каналы кожи вокруг опухоли, и она достигла ближайших лимфатических узлов, или (c) злокачественная опухоль распространилась в ближайшие лимфатические узлы, которые сгруппированы, или (2) опухоль имеет толщину не более 4 мм и может быть или может не быть изъязвленной, и: (a) злокачественная опухоль распространилась в очень небольшие области близлежащей кожи (сателлитные опухоли) или в лимфатические каналы кожи вокруг опухоли, и она достигла ближайших лимфатических узлов, или (b) злокачественная опухоль распространилась в 4 или более ближайших лимфатических узлов, или она распространилась в ближайшие лимфатические узлы, которые сгруппированы, или (3) опухоль имеет толщину более 2 мм, но не более 4 мм, и является изъязвленной, или она толще 4 мм, но не является изъязвленной, и: (a) злокачественная опухоль распространилась в один или несколько ближайших лимфатических узлов, и/или (b) злокачественная опухоль распространилась в очень небольшие области близлежащей кожи (сателлитные опухоли) или в лимфатические каналы кожи вокруг опухоли, или (4) опухоль толще 4 мм и является изъязвленной, и: (a)

злокачественная опухоль распространилась в 1-3 ближайших лимфатических узла, которые не сгруппированы, или (b) злокачественная опухоль распространилась в очень небольшие области близлежащей кожи (сателлитные опухоли) или в лимфатические каналы кожи вокруг опухоли, и она может достигать или может не достигать 1 ближайшего лимфатического узла. На стадии IIIС злокачественная опухоль не распространена в отдаленные части организма. В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии IIIС.

[0207] На стадии IIIД опухоль толще 4 мм и является изъязвленной, и: (a) злокачественная опухоль распространилась в 4 или более ближайших лимфатических узлов, или (b) злокачественная опухоль распространилась в ближайшие лимфатические узлы, которые сгруппированы, или (c) злокачественная опухоль распространилась в очень небольшие области близлежащей кожи (сателлитные опухоли) или в лимфатические каналы кожи вокруг опухоли, и злокачественная опухоль распространилась по меньшей мере в 2 ближайших лимфатических узла или в лимфатические узлы, которые сгруппированы. На стадии IIIД злокачественная опухоль не распространена в отдаленные части организма.

[0208] На стадии IV опухоль может иметь любую толщину, может быть изъязвленной или нет или может быть распространена или может быть не распространена в ближайшие лимфатические узлы. На стадии IV злокачественная опухоль распространена в отдаленные лимфатические узлы или в органы, такие как легкие, печень или головной мозг. В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную меланому стадии IV.

[0209] В некоторых аспектах пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV.

[0210] В некоторых аспектах показатель общего состояния определяется согласно показателю общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS), в котором используются стандартизированные критерии для определения того, как заболевание влияет на повседневные способности пациента. Иллюстративные определения для ECOG PS включают: "0" для пациента, который является полностью активным и способным выполнять все функции, которые осуществлял до заболевания, без ограничения; "1" для пациента, который ограничен в активности, связанной с физической нагрузкой, но является амбулаторным и способен к работе легкого или сидячего характера; "2" для пациента, который является амбулаторным и способен полностью осуществлять уход за собой, вплоть до и приблизительно более 50% часов бодрствования, однако неспособен осуществлять никакую связанную с работой активность; "3" для пациента, который способен только к ограниченному уходу за собой и прикован к постели или креслу более 50% часов бодрствования; и "4" для пациента, который является полностью нетрудоспособным, не может осуществлять никакой уход за собой и полностью прикован к кровати или креслу.

[0211] В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых

аспектах пациент имеет ECOG PS ≤ 3 . В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS ≤ 2 . В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS ≤ 1 . В некоторых аспектах пациент имеет ECOG PS 0 или 1.

[0212] В некоторых аспектах пациент имеет мутацию В-протоонкогена быстрорастущей фибросаркомы (BRAF, например, мутация BRAF V600, такая как BRAF V600E или BRAF V600K), киназы митоген-активируемой регулируемой внеклеточным сигналом киназы (MEK), гомолога вирусного онкогена нейробластомы RAS (NRAS) и/или протоонкогена с-KIT (KIT), чувствительную к таргетной терапии ингибитором.

[0213] В некоторых аспектах пациент имеет мутацию BRAF. В некоторых аспектах мутация BRAF представляет собой мутацию BRAF V600. В некоторых аспектах мутация BRAF представляет собой мутацию BRAF V600E. В некоторых аспектах мутация BRAF представляет собой мутацию BRAF V600K.

[0214] В некоторых аспектах пациент не имеет мутацию BRAF, MEK, NRAS и/или KIT, чувствительную к таргетной терапии ингибитором.

[0215] В некоторых аспектах таргетная терапия ингибитором включает ингибитор тирозинкиназы BRAF и/или MEK. В некоторых аспектах таргетная терапия ингибитором включает дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб, траметиниб, кобиметиниб и/или биниметиниб.

[0216] В одном аспекте изобретение относится к способу выбора нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека для иммунотерапии, включающему определение уровня экспрессии LAG-3 и/или PD-L1 в опухолевом образце.

[0217] В одном аспекте изобретение относится к способу лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, включающему: (а) определение уровня экспрессии LAG-3, уровня экспрессии PD-L1 и/или уровня экспрессии LAG-3 и PD-L1 в опухолевом образце; и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста LAG-3 отдельно или в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора CTLA-4. В некоторых аспектах способ включает дополнительное введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств и/или проведение дополнительных способов терапии (например, химиотерапия).

[0218] В некоторых аспектах одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3 (т.е. опухолевая ткань от пациента является положительной по LAG-3) и/или одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1 (т.е. опухолевая ткань от пациента является положительной по PD-L1). В некоторых аспектах одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере

приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3. В некоторых аспектах более чем приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3. В некоторых аспектах иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты. В некоторых аспектах инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺ клетки. В некоторых аспектах одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1. В некоторых аспектах более приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1. В некоторых аспектах любая из величин "по меньшей мере приблизительно X%" представляет собой "≥X%".

[0219] В некоторых аспектах одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента не экспрессируют LAG-3 (т.е. опухолевая ткань от пациента является отрицательной по LAG-3). В некоторых аспектах опухолевая ткань является отрицательной по LAG-3, когда менее приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3.

[0220] В некоторых аспектах одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента не экспрессируют PD-L1 (т.е. опухолевая ткань от пациента является отрицательной по PD-L1). В некоторых аспектах опухолевая ткань является отрицательной по PD-L1, когда менее приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1.

[0221] В некоторых аспектах способ по изобретению включает идентификацию пациента как имеющего иммунные клетки (например, инфильтрирующие опухоль лимфоциты) и/или опухолевые клетки, которые экспрессируют или содержат конкретный маркер. Например, в некоторых аспектах меланома является положительной по LAG-3. В некоторых аспектах меланома является положительной по PD-L1. В некоторых аспектах меланома является положительной по LAG-3 и положительной по PD-L1. В некоторых аспектах меланома содержит мутацию BRAF V600. В некоторых аспектах меланома

является положительной по LAG-3 и имеет мутацию BRAF V600. В некоторых аспектах меланома является положительной по LAG-3 и содержит опухолевые клетки, которые экспрессируют BRAF дикого типа. В некоторых аспектах меланома является положительной по LAG-3, положительной по PD-L1 и содержит BRAF дикого типа. В некоторых аспектах меланома является положительной по LAG-3, положительной по PD-L1 и содержит мутацию BRAF V600. В некоторых аспектах меланома является положительной по PD-L1 и содержит BRAF дикого типа. В некоторых аспектах меланома является положительной по PD-L1 и содержит мутацию BRAF V600.

[0222] Изобретение также может включать способ предупреждения рецидива и/или индукции ремиссии у пациента, включающий проведение у пациента иммунотерапии, описанной в настоящем описании.

[0223] В других аспектах каждый пациент в способах имеет (i) пролонгированную выживаемость без прогрессирования на 12 месяцев, (ii) снижение размера опухоли по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40% или приблизительно на 50% или выше по сравнению с размером опухоли до введения, или (iii) оба из них.

[0224] Способы по изобретению, в результате проведения иммунотерапии, описанной в настоящем описании, могут лечить нерезектабельную или метастазирующую меланому, уменьшать размер опухоли, ингибировать рост опухоли, устранять опухоль у пациента, предупреждать рецидив опухоли, индуцировать ремиссию у пациента, или осуществлять любую их комбинацию. В некоторых аспектах проведение иммунотерапии, описанной в настоящем описании, индуцирует полный ответ. В других аспектах проведение иммунотерапии, описанной в настоящем описании, индуцирует частичный ответ.

[0225] В некоторых аспектах экспрессию LAG-3 и/или PD-L1 определяют, получая результаты анализа, способного определять экспрессию LAG-3 и/или PD-L1.

[0226] Способы определения экспрессии PD-L1 в образце опухоли, способы идентификации пациента как имеющего положительную по PD-L1 злокачественную опухоль, и способы определения экспрессии PD-L1 в злокачественной опухоли описаны в PCT/US2016/029878, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0227] Для оценки экспрессии LAG-3 и/или PD-L1, и/или наличия в злокачественной опухоли мутации BRAF V600, в одном аспекте тестируемый образец ткани получают от пациента. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани включает, но не ограничивается ими, любой клинически значимый образец ткани, такой как биоптат опухоли, образец ткани, полученный с использованием толстоигольной биопсии, биоптат, полученный с использованием инцизионной биопсии, биоптат, полученный с использованием эксцизионной биопсии, хирургический образец, образец, полученный посредством тонкоигольной аспирации, или образец жидкости организма, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитная жидкость, жидкость кисты или моча. В некоторых

аспектах тестируемый образец ткани получают из первичной опухоли. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани получают из метастаза. В некоторых аспектах тестируемые образцы получают от пациента в несколько моментов времени, например, до лечения, в ходе лечения и/или после лечения. В некоторых аспектах тестируемые образцы ткани получают из различных областей у пациента, как например, образец из первичной опухоли и образец из метастаза в отдаленном положении.

[0228] В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой залитый парафином фиксированный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой фиксированный формалином залитый парафином (FFPE) образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой свежий образец ткани (например, опухоли). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой замороженный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой свежемороженый (FF) образец ткани (например, опухоли). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой клетку, выделенную из жидкости. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит циркулирующие опухолевые клетки (CTC). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани содержит циркулирующие лимфоциты. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой архивный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой архивный образец ткани с известным диагнозом, анамнезом лечения и/или исхода. В некоторых аспектах образец представляет собой блок ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой дисперсные клетки. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1×10^6 клеток или более. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1×10^5 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 10000 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1000 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 100 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 10 клеток. В некоторых аспектах размер образца представляет собой одну клетку. В некоторых аспектах оценка статуса LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 основана на циркулирующей опухолевой ДНК.

[0229] В другом аспекте оценку статуса LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 можно проводить без получения тестируемого образца ткани. В некоторых аспектах выбор подходящего пациента включает (i) необязательно предоставление тестируемого образца ткани, полученного от пациента со злокачественной опухолью ткани, причем тестируемый образец ткани содержит опухоль лимфоциты и/или инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки; и (ii) оценку доли клеток в тестируемом образце ткани, которые

экспрессируют LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600, на основе оценки того, что доля клеток в тестируемом образце ткани превышает заданный пороговый уровень.

[0230] Однако следует понимать, что в любом из способов, включающих определение статуса LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 в тестируемом образце ткани, стадия, включающая предоставление тестируемого образца ткани, полученного от пациента, представляет собой необязательную стадию. Иными словами, в определенных аспектах способ включает эту стадию, а в других аспектах эта стадия не включена в способ. Также должно быть понятно, что в определенных аспектах стадию "измерения" или "оценки" для идентификации или определения количества или доли клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и/или PD-L1, проводят посредством новаторского способа оценки LAG-3 и/или PD-L1, например, посредством проведения анализа с использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) или анализа ИНС. В некоторых других аспектах новаторская стадия не включена и экспрессию LAG-3 и/или PD-L1 оценивают, например, путем изучения результатов тестирования из лаборатории. В некоторых аспектах экспрессию LAG-3 и/или PD-L1 оценивают путем изучения результатов иммуногистохимического анализа из лаборатории. В определенных аспектах стадии способов вплоть до и включающие оценку LAG-3 и/или PD-L1 обеспечивают промежуточный результат, который может быть предоставлен врачу или другому лицу, осуществляющему уход, для использования для выбора подходящего кандидата для способа по изобретению. В определенных аспектах стадии, которые обеспечивают промежуточный результат, проводит медицинский специалист или кто-либо под руководством медицинского специалиста. В других аспектах эти стадии проводит независимая лаборатория или независимое лицо, такое как лабораторный технический специалист. В некоторых аспектах наличие мутации BRAF V600 определяют с использованием подходов, параллельных подходам для LAG-3 и/или PD-L1.

[0231] В определенных аспектах любого из настоящих способов долю клеток, которые экспрессируют LAG-3 и PD-L1, и/или содержат BRAF с мутацией V600, оценивают посредством проведения анализа для детекции присутствия РНК LAG-3, PD-L1 и/или BRAF. В следующих аспектах детекцию присутствия РНК LAG-3, PD-L1 и/или BRAF проводят посредством ОТ-ПЦР, гибридизации *in situ* или защиты от РНК-аз. В некоторых аспектах детекцию присутствия РНК LAG-3, PD-L1 и/или BRAF проводят посредством анализа на основе ОТ-ПЦР. В некоторых аспектах оценивающий анализ на основе ОТ-ПЦР включает оценку уровня экспрессии РНК LAG-3, PD-L1 и/или BRAF РНК в тестируемом образце ткани относительно заданного уровня. В некоторых аспектах экспрессию одного или нескольких из LAG-3, PD-L1 и BRAF V600 оценивают с использованием определения профиля экспрессии генов.

[0232] В других аспектах долю клеток, которые экспрессируют LAG-3 и/или PD-L1 и/или содержат мутацию BRAF V600, оценивают посредством проведения анализа для определения присутствия LAG-3 и/или PD-L1 и/или наличия полипептида BRAF с мутацией V600. В следующих аспектах присутствие LAG-3, PD-L1 и/или полипептида

BRAF V600 определяют посредством ИНС, твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), визуализации *in vivo* или проточной цитометрии. В некоторых аспектах экспрессию LAG-3 и/или PD-L1 и/или статус BRAF V600 определяют посредством ИНС. В других вариантах осуществления всех из этих способов экспрессию на клеточной поверхности LAG-3 и/или PD-L1 и/или наличие BRAF с мутацией V600 анализируют с использованием, например, ИНС или визуализации *in vivo*.

[0233] В других аспектах долю клеток, которые экспрессируют LAG-3 и PD-L1 и/или содержат BRAF с мутацией V600 в тестируемом образце ткани, оценивают посредством проточной цитометрии. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани, анализируемый посредством проточной цитометрии, содержит инфильтрирующие опухоль иммунные клетки. В некоторых аспектах проточная цитометрия представляет собой мультиплексный анализ. В некоторых аспектах оценка посредством проточной цитометрии включает определение экспрессии маркеров, включающих LAG-3, CD4, CD8, FOXP3 и любую их комбинацию. В некоторых аспектах оценка посредством проточной цитометрии включает оценку доли Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и/или PD-L1 и/или содержат BRAF с мутацией V600. В некоторых аспектах оценка посредством проточной цитометрии включает оценку доли CD8+ Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и/или PD-L1 и/или содержат BRAF с мутацией V600. В некоторых аспектах оценка посредством проточной цитометрии включает оценку доли CD4+ Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и/или PD-L1 и/или содержат BRAF с мутацией V600. В некоторых вариантах осуществления оценка посредством проточной цитометрии включает оценку доли FOXP3+ Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и/или PD-L1, и/или содержат BRAF с мутацией V600.

[0234] В определенных аспектах любого из настоящих способов долю клеток, которые экспрессируют LAG-3, PD-L1 и/или содержат BRAF V600 в тестируемом образце ткани, оценивают путем проведения анализа для обнаружения присутствия полипептида LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600. В некоторых аспектах присутствие полипептида LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 определяют посредством иммуногистохимического анализа. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой биоптат опухоли. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой фиксированный формалином залитый парафином (FFPE) образец.

[0235] В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ представляет собой моноплексный анализ. В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ представляет собой мультиплексный анализ. В некоторых аспектах мультиплексный иммуногистохимический анализ способен определять присутствие CD4, CD8, FOXP3 или любой их комбинации.

[0236] В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ включает приведение образца опухоли в контакт с моноклональным IgG1-антителом мыши против LAG-3 человека 17B4. В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ включает

приведение образца опухоли в контакт с антителом против LAG-3, содержащим переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные в SEQ ID NO: 3 и 5, соответственно. В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ включает приведение образца опухоли в контакт моноклональным IgG-антителом кролика против LAG-3 человека SP346. В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ включает приведение образца опухоли в контакт с моноклональным антителом против LAG-3 человека 11E3 (Novusbio), 874501 (Novusbio) или EPR4392(2) (Abcam). В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ включает приведение образца опухоли в контакт с реагентами в наборе Dako PD-L1 IHC 28-8 для анализа экспрессии PD-L1.

[0237] В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ оценивают при низком увеличении. В некоторых аспектах низкое увеличение составляет приблизительно 20X. В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ оценивают при высоком увеличении. В некоторых аспектах высокое увеличение составляет приблизительно 40X.

[0238] В некоторых аспектах оценку в иммуногистохимическом анализе проводят с помощью программного обеспечения для анализа изображений. В некоторых аспектах оценку в иммуногистохимическом анализе проводят посредством визуальной иммунной оценки патологом. В некоторых аспектах оценку в иммуногистохимическом анализе проводят вручную.

[0239] В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и PD-L1 и/или содержат BRAF с мутацией V600. В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли иммунных клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и PD-L1 и/или содержат BRAF с мутацией V600. В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3 и PD-L1 и/или содержат BRAF с мутацией V600. В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли CD8⁺ Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли CD4⁺ Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3. В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли FOXP3⁺ Т-клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3.

[0240] В некоторых аспектах иммуногистохимический анализ представляет собой мультиплексный анализ, который включает детекцию экспрессии МНС класса II опухолевыми клетками. В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют МНС класса II. В некоторых аспектах оценка в иммуногистохимическом анализе включает оценку доли неиммунных клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют МНС класса II.

[0241] В конкретных аспектах проводят измерение экспрессии фибриноген-подобного белка 1 (FGL1) опухолевыми клетками.

[0242] Способы визуализации обеспечили важные инструменты для исследования и лечения злокачественной опухоли. Последние разработки в системах молекулярной визуализации, включая позитронную эмиссионную томографию (PET), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT), визуализацию отражения флуоресценции (FRI), опосредуемую флуоресценцию томографию (FMT), биолюминесцентную визуализацию (BLI), конфокальную микроскопию с лазерным сканированием (LSCM) и многофотонную микроскопию (MPM), вероятно, предвещают еще большее применение этих способов в исследовании злокачественной опухоли. Некоторые из этих систем молекулярной визуализации позволяют врачам не только видеть, где в организме находится опухоль, но также визуализировать экспрессию и активность определенных молекул, клеток и биологических процессов, которые влияют на поведение опухоли и/или способность отвечать на терапевтические лекарственные средства (Condeelis and Weissleder, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2(12):a003848 (2010)). Специфичность антитела, сопряженная с чувствительностью и разрешением PET, делает визуализацию посредством иммуно-PET особенно привлекательной для мониторинга и анализа экспрессии антигенов в образцах тканей (McCabe and Wu, *Cancer Biother. Radiopharm.* 25(3):253-61 (2010); Olafsen *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.* 23(4):243-9 (2010)). В определенных аспектах любого из настоящих способов анализ экспрессии LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 проводят посредством визуализации с использованием иммуно-PET. В определенных аспектах любого из настоящих способов долю клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600, оценивают путем проведения анализа для определения присутствия полипептида LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 на поверхности клеток в тестируемом образце ткани. В определенных аспектах тестируемый образец ткани представляет собой образец ткани FFPE. В других аспектах присутствие полипептида LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 определяют посредством анализа ИHC. В следующих аспектах анализ ИHC проводят с использованием автоматического процесса.

[0243] В некоторых аспектах наличие мутации BRAF V600E в опухолевом образце подтверждают до начала лечения. В некоторых аспектах мутацию BRAF V600E подтверждают посредством одобренного FDA теста. В конкретном аспекте тест для подтверждения наличия мутации BRAF V600E представляет собой тест cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test.

II.A. Анализ экспрессии LAG-3 и/или PD-L1 и/или наличия мутации BRAF V600 посредством автоматизированной ИHC

[0244] В одном аспекте настоящих способов автоматический способ ИHC используют для анализа экспрессии LAG-3 и/или PD-L1, и/или присутствия BRAF с мутацией V600 в образцах ткани FFPE. В настоящем описании описаны способы детекции присутствия LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 человека в тестируемом образце ткани или количественного определения уровня антигена LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 человека

или доли клеток в образце, которые экспрессируют антиген, которые включают приведение тестируемого образца и отрицательного контрольного образца в контакт с mAb, которое специфически связывается с LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 человека, в условиях, которые позволяют образование комплекса между антителом или его частью и LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 человека. В определенных аспектах тестируемый и контрольный образцы ткани представляют собой образцы FFPE. Затем проводят детекцию образования комплекса, где различие в образовании комплекса между тестируемым образцом и отрицательным контрольным образцом указывает на присутствие антигена LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 человека в образце. Для количественного определения LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 используют различные способы.

[0245] В конкретном аспекте автоматический способ ИНС включает: (a) депарафинизацию и регидратацию залитых срезов тканей в автоматическом устройстве для окрашивания; (b) демаскировку антигена в автоматическом устройстве для окрашивания; (c) помещение реагентов в автоматическое устройство для окрашивания; и (d) запуск автоматического устройства для окрашивания с включением стадий нейтрализации эндогенной пероксидазы в образце ткани; блокирование неспецифических участков связывания белка на предметных стеклах; инкубацию предметных стекол с первичным Ab; инкубацию с постпервичным блокирующим средством; инкубацию с постпервичным средством для детекции антитела, таким как другое антитело, которое может быть или может не быть конъюгировано с осуществляющим детекцию ферментом; инкубацию с реагентом для детекции полимерного фермента; добавление субстрата хромогена и проявку; и контрастное окрашивание гематоксилином. В некоторых аспектах демаскировка антигена включает использование любого устройства для демаскировки антигена на основе нагревания.

[0246] В некоторых аспектах для оценки присутствия LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 в образцах опухолевой ткани патолог исследует количество LAG-3+ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, PD-L1+ опухолевых клеток и/или BRAF V600+ опухолевых клеток в каждом поле под микроскопом и мысленно оценивает процент клеток, которые являются положительными, затем усредняет его, получая конечный процент. Различную интенсивность окрашивания определяют как 0/негативное, 1+/слабое, 2+/умеренное и 3+/сильное. Как правило, величины процентов сначала определяют для групп 0 и 3+, а затем рассматривают промежуточную интенсивность 1+ и 2+. Для высокогетерогенных тканей образец разделяют на зоны, и каждую зону оценивают отдельно, а затем объединяют в единый набор процентных величин. Проценты отрицательных и положительных клеток для различной интенсивности окрашивания определяют для каждой области, и каждой зоне присваивают срединную величину. Конечную процентную величину присваивают ткани для каждой категории интенсивности окрашивания: негативное, 1+, 2+ и 3+. Сумма всех интенсивностей окрашивания должна составлять 100%.

[0247] В некоторых аспектах окрашивание также оценивают в инфильтрирующих

опухоль воспалительных клетках, таких как макрофаги и лимфоциты. Макрофаги и лимфоциты оценивают в отношении окрашивания LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 и все образцы регистрируют только как положительные или отрицательные по каждой категории клеток. Окрашивание также охарактеризовывают в соответствии с обозначением иммунных клеток опухоли наружные/внутренние. "Внутренние" означает, что иммунные клетки находятся в опухолевой ткани и/или на границах области опухоли без физического включения между опухолевыми клетками. "Наружные" означает, что отсутствует физическая ассоциация с опухолью, иммунные клетки находятся на периферии, ассоциированной с соединительной или любой соответствующей соседней тканью.

[0248] В определенных аспектах этих способов оценки образцы независимо оценивают два или более патологов, а затем оценки объединяют. В некоторых других аспектах идентификацию положительных и отрицательных клеток оценивают с использованием подходящего программного обеспечения.

[0249] Гисто-показатель (H-показатель) используют в качестве более количественного показателя данных ИНС. Гисто-показатель вычисляют следующим образом:

$$\text{Гисто-показатель} = [(\% \text{ опухоль} \times 1 \text{ (низкая интенсивность)}) + (\% \text{ опухоль} \times 2 \text{ (средняя интенсивность)}) + (\% \text{ опухоль} \times 3 \text{ (высокая интенсивность)})]$$

[0250] Для определения гисто-показателя патолог оценивает процент окрашенных клеток в каждой категории интенсивности в образце. Поскольку экспрессия большинства биомаркеров является гетерогенной, гисто-показатель является истинным отображением общей экспрессии. Конечный диапазон гисто-показателя составляет от 0 (минимальный показатель, отсутствует экспрессия) до 300 (максимальный показатель, сильная и массовая экспрессия).

II.B. Антагонисты LAG-3

[0251] Антагонист LAG-3 для применения в способах по изобретению включает, но не ограничивается ими, связывающие LAG-3 средства и растворимые полипептиды LAG-3. Связывающие LAG-3 средства включают антитела, которые специфически связываются с LAG-3 (т.е. "антитело против LAG-3"). Термин "антагонист LAG-3", как используют в рамках изобретения, является взаимозаменяемым с термином "ингибитор LAG-3".

[0252] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

[0253] Антитела, которые связываются с LAG-3, описаны, например, в международной публикации № WO/2015/042246 и публикациях США № 2014/0093511 и 2011/0150892, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

[0254] Иллюстративным антителом против LAG-3, пригодным в рамках настоящего изобретения, является 25F7 (описанное в публикации США № 2011/0150892). Дополнительным иллюстративным антителом против LAG-3, пригодным в рамках настоящего изобретения, является BMS-986016 (релатимаб). В некоторых аспектах

антитело против LAG-3, пригодное в рамках настоящего изобретения, перекрестно конкурирует с 25F7 или BMS-986016. В некоторых аспектах антитело против LAG-3, пригодное в рамках настоящего изобретения, связывается с тем же эпитопом, что и 25F7 или BMS-986016. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит шесть CDR из 25F7 или BMS-986016.

[0255] Другие известные в данной области антитела против LAG-3, которые могут использоваться в способах по настоящему изобретению, включают IMP731 (H5L7BW), описанное в US 2011/007023, MK-280 (28G-10), описанное в WO2016028672 и публикации США № 2020/0055938, REGN3767 (фианлимаб), описанное в Burova E, *et al.*, *J. Immunother. Cancer* (2016); 4(Supp. 1):P195 и патенте США № 10358495, гуманизированное BAP050, описанное в WO2017/019894, GSK2831781, IMP-701 (LAG525; иерамилимаб), описанное в патенте США № 10711060 и публикации США № 2020/0172617, aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017 и AGEN1746. Эти и другие антитела против LAG-3, пригодные в рамках заявленного изобретения, могут быть найдены, например, в: US 10188730, WO 2016/028672, WO 2017/106129, WO2017/062888, WO2009/044273, WO2018/069500, WO2016/126858, WO2014/179664, WO2016/200782, WO2015/200119, WO2017/019846, WO2017/198741, WO2017/220555, WO2017/220569, WO2018/071500, WO2017/015560, WO2017/025498, WO2017/087589, WO2017/087901, WO2018/083087, WO2017/149143, WO2017/219995, US2017/0260271, WO2017/086367, WO2017/086419, WO2018/034227, WO2018/185046, WO2018/185043, WO2018/217940, WO19/011306, WO2018/208868, WO2014/140180, WO2018/201096, WO2018/204374 и WO2019/018730. Содержание каждой из этих ссылок включено посредством ссылки в полном объеме.

[0256] Антитела против LAG-3, которые могут использоваться в способах по изобретению, также включают выделенные антитела, которые специфически связывают LAG-3 человека и перекрестно конкурируют за связывание LAG-3 человека с любым антителом против LAG-3, описанным в настоящем описании, например, релатимабом. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител против LAG-3, описанных в настоящем описании, например, релатимаб.

[0257] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание LAG-3 человека с любым антителом против LAG-3, описанным в настоящем описании, например, релатимабом, или связывают ту же эпитопную область, что и они, представляют собой моноклональные антитела. Для введения человеку эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, модифицированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, модифицированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области.

[0258] Способность антител перекрестно конкурировать за связывание с антигеном указывает на то, что антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и пространственно затрудняют связывание других перекрестно конкурирующих антител с

этой конкретной эпитопной областью. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, в высокой степени сходные с функциональными свойствами эталонного антитела, например, релатимаба, вследствие их связывания с одной и той же эпитопной областью. Перекрестно конкурирующие антитела могут быть без труда идентифицированы на основе их способности перекрестно конкурировать в стандартных анализах связывания, таких как анализ Вiasore, способы анализа ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0259] Антитела против LAG-3, которые могут использоваться в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из описанных выше полноразмерных антител. Было в полной мере продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела.

[0260] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

[0261] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливающее антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0262] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0263] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизованное BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0264] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой релатимаб.

[0265] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, переменные области тяжелой и легкой цепей, и тяжелые и легкие цепи антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании или известно в данной области, такие как последовательности, приведенные в публикациях, описанных в настоящем описании.

[0266] В некоторых аспектах способ, как описано в настоящем описании, включает антитело против LAG-3, обладающее по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с антителом против LAG-3, как описано в настоящем описании или как известно в данной области (например, по меньшей мере приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, или приблизительно 99% идентичностью с последовательностью антитела против

LAG-3, такой как переменная область тяжелой цепи и/или переменная область легкой цепи, или с тяжелой цепью и/или легкой цепью антитела против LAG-3).

[0267] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5.

[0268] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит: (a) CDR1 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (b) CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (c) CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (d) CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10; (e) CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (f) CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12.

[0269] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно.

[0270] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

[0271] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:30 и 2, соответственно.

[0272] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой REGN3767 (фианлимаб). В некоторых аспектах фианлимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг один раз приблизительно каждые 3 недели.

[0273] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой LAG525 (иерамилимаб). В некоторых аспектах иерамилимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг или приблизительно 1300 мг один раз приблизительно каждые 2, 3 или 4 недели.

[0274] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой MK4280. В некоторых аспектах MK4280 вводят внутривенно в дозе приблизительно 7 мг, 21 мг, 70 мг, 210 мг или 700 мг один раз приблизительно каждые 3 недели.

[0275] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид, например, слитый белок, содержащий внеклеточную часть LAG-3. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид LAG-3-Fc, способный связываться с МНС класса II. В некоторых аспектах

растворимый полипептид LAG-3 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых аспектах лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:41. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 дополнительно включает часть, продлевающую время полужизни. В некоторых аспектах часть, продлевающая время полужизни, содержит константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующую часть, хесилирующую часть, XTEN, пегилирующую часть, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа). См., например, Brignone C, *et al.*, *J. Immunol.* (2007); 179:4202-4211 и WO2009/044273.

[0276] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 используют для определения экспрессии LAG-3. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 выбирают по его способности связываться с LAG-3 в фиксированных формалином залитых парафином (FFPE) образцах ткани. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 способно связываться с LAG-3 в замороженных тканях. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 способно различать мембраносвязанные, цитоплазматические и/или растворимые формы LAG-3.

[0277] В некоторых аспектах антитело против LAG-3, пригодное для анализа, детекции и/или количественного определения экспрессии LAG-3 в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, представляет собой моноклональное IgG1-антитело мыши против LAG-3 человека 17B4. См., например, Matsuzaki, J *et al.*, *PNAS* (2010); 107:7875.

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

[0279] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в базовой дозе.

[0280] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе от по меньшей мере приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 400 мг, от

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

[0285] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг, приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,005 мг/кг, приблизительно 0,006 мг/кг, приблизительно 0,007 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,009 мг/кг, приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,02 мг/кг, приблизительно 0,03 мг/кг, приблизительно 0,04 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,06 мг/кг, приблизительно 0,07 мг/кг, приблизительно 0,08 мг/кг, приблизительно 0,09 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 9,0 мг/кг, приблизительно 10,0 мг/кг, приблизительно 11,0 мг/кг, приблизительно 12,0 мг/кг, приблизительно 13,0 мг/кг, приблизительно 14,0 мг/кг, приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно 16,0 мг/кг, приблизительно 17,0 мг/кг, приблизительно 18,0 мг/кг, приблизительно 19,0 мг/кг, приблизительно 20,0 мг/кг, приблизительно 21,0 мг/кг, приблизительно 22,0 мг/кг, приблизительно 23,0 мг/кг, приблизительно 24,0 мг/кг или приблизительно 25,0 мг/кг.

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

[0287] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как описано в настоящем описании, вводят в качестве монотерапии, т.е. антагонист LAG-3 не вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

[0288] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 или комбинацию антагониста LAG-3 и ингибитора CTLA-4, как описано в настоящем описании, вводят с одним или

несколькими дополнительными терапевтическими средствами и/или противораковыми способами терапии.

II.C. Ингибиторы CTLA-4

[0289] В способах по изобретению могут использоваться ингибиторы CTLA-4, которые известны в данной области. В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 для применения в способах по изобретению включает, но не ограничивается ими, связывающее CTLA-4 средство. В некоторых аспектах связывающее CTLA-4 средство связывается с CTLA-4 человека и нарушает взаимодействие CTLA-4 с рецептором В7 человека. Поскольку взаимодействие CTLA-4 с В7 передает сигнал, ведущий к инактивации Т-клеток, имеющих рецептор CTLA-4, нарушение взаимодействия эффективно индуцирует, усиливает или продлевает активацию таких Т-клеток, тем самым индуцируя, усиливая или продлевая иммунный ответ.

[0290] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

[0291] Моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с CTLA-4 с высокой аффинностью, описаны в патентах США № 6984720. Другие моноклональные антитела против CTLA-4 описаны, например, в патентах США № 5977318, 6051227, 6682736 и 7034121 и международных публикациях № WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237 и WO 2000/037504, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Было продемонстрировано, что моноклональные антитела человека против CTLA-4, описанные в патенте США № 6984720, демонстрируют одну или несколько из следующих характеристик: (а) специфически связываются с CTLA-4 человека с аффинностью связывания, отражаемой равновесной константой ассоциации (K_a) по меньшей мере приблизительно 10^7 M^{-1} , или приблизительно 10^9 M^{-1} , или приблизительно 10^{10} M^{-1} - 10^{11} M^{-1} или выше при определении с использованием анализа Вiascore; (b) кинетическая константа ассоциации (k_a) составляет по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 , или приблизительно $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$; (c) кинетическая константа диссоциации (k_d) составляет по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 , или приблизительно $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$; и (d) ингибируют связывание CTLA-4 с В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86). Антитела против CTLA-4, пригодные в рамках настоящего изобретения, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 человека и демонстрируют по меньшей мере одну, по меньшей мере две, или по меньшей мере три из предшествующих характеристик.

[0292] Антитела против CTLA-4, которые можно использовать в способах по изобретению, включают ипилимумаб (также известное как YERVOY®, MDX-010, 10D1; см. патент США № 6984720), МК1308 (Merck, также известное как квавонлимаб), AGEN1884 (Agenus Inc., также известное как залифрелимаб; см. WO 2016/196237), тремелимумаб (AstraZeneca; также известное как тицилимумаб, CP-675,206; см. WO 2000/037504 и Ribas, *Update Cancer Ther.* 2(3): 133-39 (2007)), REGN4659 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; см. публикацию США № 2019/0048096) и протело (probody) против

CTLA-4 BMS-986249 (BMS, антитело против CTLA-4 с пептидной маской, которая отщепляется; см. WO18/085555).

[0293] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 специфически связывается с CTLA-4 человека и перекрестно конкурирует за связывание CTLA-4 человека с любым антителом против CTLA-4, описанным в настоящем описании, например, ипилимумабом и/или тремелиумабом. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 связывает тот же эпитоп, что и любое из антител против CTLA-4, описанных в настоящем описании, например, ипилимумаб и/или тремелиумаб.

[0294] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание CTLA-4 человека с любым антителом против CTLA-4, описанным в настоящем описании, например, ипилимумабом и/или тремелиумабом, или связываются с той же эпитопной областью, что и они, представляют собой моноклональные антитела. Для введения человеку эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, модифицированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела.

[0295] Антитела против CTLA-4, которые могут использоваться в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из описанных выше полноразмерных антител.

[0296] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0297] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0298] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, МК-1308, AGEN-1884, или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0299] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой тремелиумаб (также известное как CP-675.206). Тремелиумаб представляет собой моноклональное IgG₂-антитело человека против CTLA-4. Тремелиумаб описан в WO/2012/122444, публикации США № 2012/263677, или публикации WO № 2007/113648 A2.

[0300] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое, моноклональное IgG1-антитело, которое блокирует связывание CTLA-4 с его лигандами B7, тем самым стимулируя активацию Т-клеток.

[0301] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, переменные области тяжелой и легкой

цепей, или тяжелые и легкие цепи антитела против CTLA-4, как описано в настоящем описании или как известно в данной области, такие как последовательности, приведенные в публикациях, описанных в настоящем описании.

[0302] В некоторых аспектах способ, как описано в настоящем описании, включает антитело против CTLA-4, обладающее по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с антителом против CTLA-4, как описано в настоящем описании или как известно в данной области (например, по меньшей мере приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, или приблизительно 99% идентичностью последовательности с последовательностью антитела против CTLA-4, например, с вариабельной областью тяжелой цепи и/или вариабельной областью легкой цепи, или с тяжелой цепью и/или легкой цепью антитела против CTLA-4).

[0303] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит определяющие комплементарность области (CDR) ипилимумаба, идентифицированного как 10D1 в патентах США № 6984720 и 7605238, которые включены в настоящее описание посредством ссылок в полном объеме. Ипилимумаб (также ранее известный как IvtDX-010 и BMS-734016) продается как YERVOY® и одобрен для лечения метастазирующей меланомы и проходит клинические испытания для других злокачественных опухолей. См. Hoos *et al.* (2010) *Semin. Oncol.* 37:533; Hodi *et al.* (2010) *New Engl J. Med.* 363:711; Pardoll (2012) *Nat. Immunol.* 13(12):1129.

[0304] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит CDR тяжелой и легкой цепей ипилимумаба, вариабельные области тяжелой и легкой цепей ипилимумаба или тяжелые и легкие цепи ипилимумаба.

[0305] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0306] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

[0307] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит вариабельные области тяжелой и/или легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и/или SEQ ID NO:32, соответственно.

[0308] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и SEQ ID NO:32, соответственно.

[0309] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 содержит тяжелую и легкую цепи ипсилимуаба.

[0310] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4) составляют для внутривенного введения.

[0311] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 вводят в базовой дозе.

[0312] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 вводят в дозе от по меньшей мере приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1200 мг или от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг.

[0313] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 вводят в дозе приблизительно 0,25 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,25 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,75 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 2,25 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,75 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,25 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 3,75 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,25 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 4,75 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 5,25 мг, приблизительно 5,5 мг, приблизительно 5,75 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 6,25 мг, приблизительно 6,5 мг, приблизительно 6,75 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 7,25 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 7,75 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 8,25 мг, приблизительно

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

[0317] В некоторых аспектах дозу вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

[0318] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, и его вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг один раз приблизительно каждые 3 недели, приблизительно 10 мг/кг один раз приблизительно каждые 3 недели, или приблизительно 10 мг/кг один раз приблизительно каждые 12 недели. В некоторых аспектах ипилимумаб вводят на протяжении четырех доз.

[0319] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют по отдельности.

[0320] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют вместе.

[0321] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 вводят до ингибитора CTLA-4.

[0322] В некоторых аспектах ингибитор CTLA-4 вводят до антагониста LAG-3.

[0323] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 вводят одновременно.

II.D. Способы терапии злокачественной опухоли и терапевтические средства

[0324] В некоторых аспектах антагонист LAG-3, как описано в настоящем описании, или комбинацию антагониста LAG-3 и ингибитора CTLA-4, как описано в настоящем описании, вводят с одним или несколькими дополнительными способами противораковой терапии и/или терапевтическими средствами.

[0325] Дополнительное терапевтическое средство и/или противораковая терапия могут включать любые известные терапевтическое средство или противораковую терапию, включая стандартный в данной области способ лечения пациента, страдающего от меланомы.

[0326] В некоторых аспектах дополнительная противораковая терапия включает хирургическую операцию, лучевую терапию, 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 на основе платины.

[0327] В некоторых аспектах дополнительное терапевтическое средство включает противораковое средство. В некоторых аспектах противораковое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор точки контроля, стимулятор точки контроля, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, средство на основе платины, алкилирующее средство, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию.

[0328] В некоторых аспектах ингибитор тирозинкиназы (TKI) включает сорафениб (например, сорафениба тозилат, также известный как NEXAVAR®), ленватиниб (например, ленватиниба мезилат, также известный как LENVIMA®), регорафениб (например, STIVARGA®), кабозантиниб (например, кабозантиниба S-малат, также известный как CABOMETYX®), сунитиниб (например, сунитиниба малат, также известный как SUTENT®), бриваниб, линифаниб, памигатиниб (также известный как PEMAZYRE™), эверолимус (также известный как AFINITOR® или ZORTRESS®), гефитиниб (IRESSA®, низкомолекулярный TKI, направленный на EGFR), иматиниб (например, иматиниба мезилат), лапатиниб (например, лапатиниба дитозилат, также известный как TYKERB®), нилотиниб (например, нилотиниба гидрохлорид, также известный как TASIGNA®), пазопаниб (например, пазопаниба гидрохлорид, также известный как VOTRIENT®), темсиролимус (также известный как TORISEL®), эрлотиниб (например, эрлотиниба гидрохлорид, также известный как TARCEVA®, низкомолекулярный TKI, направленный на EGFR), афатиниб (GILOTRIF®, низкомолекулярный TKI, направленный на EGFR), дакомитиниб (VIZIMPRO®, низкомолекулярный TKI, направленный на EGFR), осимертиниб (TAGRISSO®, низкомолекулярный TKI, направленный на EGFR), алектиниб (ALECENSA®, низкомолекулярный TKI, направленный на ALK), церитиниб (ZYKADIA®, низкомолекулярный TKI, направленный на ALK и ROS-1), бригаитиниб (ALUNBRIG®, низкомолекулярный TKI, направленный на ALK), кризотиниб (XALKORI®, низкомолекулярный TKI, направленный на ALK и ROS-1), лорлатиниб (LORBRENA®, низкомолекулярный TKI, направленный на ALK и ROS-1), энтректиниб (ROZLYTREK®, низкомолекулярный TKI, направленный на ROS-1 и NTRK), ларотректиниб (ROZLYTREK®, низкомолекулярный TKI, направленный на NTRK), дабрафениб (TAFINLAR®, низкомолекулярный TKI, направленный на BRAF), вемурафениб (ZELBORAF®, низкомолекулярный TKI, направленный на BRAF), энкорафениб (BRAFTOVI®, низкомолекулярный TKI, направленный на BRAF), траметиниб (MEKINIST®, низкомолекулярный TKI, направленный на MEK), кобиметиниб (COTELLIC®, низкомолекулярный TKI, направленный на MEK), биниметиниб (MEKTOVI®, низкомолекулярный TKI, направленный на MEK) или любую их комбинацию.

[0329] В некоторых аспектах TKI представляет собой ингибитор BRAF. В некоторых аспектах TKI представляет собой дабрафениб, вемурафениб и/или энкорафениб.

[0330] В некоторых аспектах ТКИ представляет собой ингибитор MEK. В некоторых аспектах ТКИ представляет собой траметиниб, кобиметиниб и/или биниметиниб.

[0331] В некоторых аспектах пациент имеет мутацию BRAF и/или MEK и способ, как описано в настоящем описании, дополнительно включает введение ТКИ, который является ингибитором BRAF, и/или ТКИ, который является ингибитором MEK, в качестве таргетной терапии ингибитором.

[0332] В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает ингибитор сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецептора тирозинкиназы с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), представителя А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерин 2 (MMRN2), белка шока 70-1A (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), EGFR или любой их комбинации. В некоторых аспектах антиангиогенное средство включает бевацизумаб (также известный как AVASTIN®), рамуцирумаб (также известный как CYRAMZA®), афлиберцепт (также известный как EYLEA® или ZALTRAP®), танибирумаб, оларатумаб (также известный как LARTRUVO™), несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию. В некоторых аспектах антиангиогенное средство представляет собой бевацизумаб.

[0333] В некоторых аспектах стимулятор точки контроля включает агонист В7-1, В7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, индуцибельный Т-клеточный костимулятор (ICOS), ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, рецептор смерти 3 (DR3), CD28H или любую их комбинацию.

[0334] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает алкилирующее средство, антимаболит, антинеопластический антибиотик, ингибитор митоза, гормон или модулятор гормона, ингибитор протеинтирозинкиназы, ингибитор эпидермального фактора роста, ингибитор протеасом, другое антинеопластическое средство или любую их комбинацию.

[0335] В некоторых аспектах иммунотерапевтическое средство включает антитело, которое специфически связывается с EGFR (например, цетуксимаб (ERBITUX®)), ALK, ROS-1, NTRK, BRAF, ICOS, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), NKG2A, CD27, CD96, GITR, медиатором проникновения вируса герпеса (HVEM), PD-1, PD-L1, CTLA-4, BTLA, TIM-3, A2aR, лектин-подобным рецептором G1 киллерных клеток (KLRG-1), рецептором 2B4 натуральных киллеров (CD244), CD160, TIGIT, VISTA, KIR, TGFβ, IL-10, IL-8, В7-Н4, Fas-лигандом, CSF1R, CXCR4, мезотелином, CEACAM-1, CD52, HER2, MICA, MICB или любой их комбинацией.

[0336] В некоторых аспектах средство на основе платины включает цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин, триплатин (например, триплатина тетрагидрат), липоплатин, фенантриплатин или любую их комбинацию.

[0337] В некоторых аспектах алкилирующее средство включает алтретамин,

бендамустин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, оксалиплатин, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, тиотепу или любую их комбинацию.

[0338] В некоторых аспектах таксан включает паклитаксел, связанный с альбумином паклитаксел (т.е. nab-паклитаксел), доцетаксел, кабазитаксел или любую их комбинацию.

[0339] В некоторых аспектах нуклеозидный аналог включает цитарабин, гемцитабин, ламивудин, энтекавир, телбувидин или любую их комбинацию.

[0340] В некоторых аспектах антиметаболит включает капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, флоксуридин, флударабин, фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед, пентостатин, пралатрексад, тиогуанин или любую их комбинацию.

[0341] В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы включает этопозид, митоксантрон, доксорубицин, иринотекан, топотекан, камптотецин или любую их комбинацию.

[0342] В некоторых аспектах антрациклин представляет собой доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин или любую их комбинацию.

[0343] В некоторых аспектах алкалоид барвинка представляет собой винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, винкаминол, винеридин, винбурнин или любую их комбинацию.

II.D.1. Ингибиторы точки контроля

[0344] В некоторых аспектах средство против злокачественной опухоли, которое вводят в качестве дополнительного лекарственного средства в способах по изобретению, представляет собой ингибитор точки контроля.

[0345] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля включает ингибитор каскада белка программированной смерти 1 (PD-1), ингибитор ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4 (CTLA-4), ингибитор домена Т-клеточного иммуноглобулина и ITIM (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домен Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-N3, ингибитор B7-N4, ингибитор В- и Т-клеточного лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор супрессора активации Т-клеток с V-доменом Ig (VISTA), ингибитор индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (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 иммуноглобулин-подобного лектина 7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцируемого глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина 1, ингибитор галектина 9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы

клеточной адгезии 1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладающими повторами (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка запрограммированной смерти 1 (PD1H), ингибитор ассоциированного с лейкоцитами иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

[0346] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля составляют для внутривенного введения.

[0347] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля составляют отдельно от антагониста LAG-3 и/или ингибитора CTLA-4. В некоторых аспектах каждый ингибитор точки контроля составляют отдельно, когда ингибитор точки контроля включает более одного ингибитора точки контроля.

[0348] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля вводят до антагониста LAG-3 и/или ингибитора CTLA-4.

[0349] В некоторых аспектах антагонист LAG-3 и/или ингибитор CTLA-4 вводят до ингибитора точки контроля.

[0350] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля составляют вместе с антагонистом LAG-3 и/или ингибитором CTLA-4. В некоторых аспектах два или более ингибиторов точки контроля составляют вместе, когда ингибитор точки контроля содержит более одного ингибитора точки контроля.

[0351] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля вводят одновременно с антагонистом LAG-3 и/или ингибитором CTLA-4.

[0352] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля вводят в базовой дозе.

[0353] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля вводят в дозе от по меньшей мере приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до

приблизительно 20 мг/кг или от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг.

[0357] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг, приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,005 мг/кг, приблизительно 0,006 мг/кг, приблизительно 0,007 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,009 мг/кг, приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,02 мг/кг, приблизительно 0,03 мг/кг, приблизительно 0,04 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,06 мг/кг, приблизительно 0,07 мг/кг, приблизительно 0,08 мг/кг, приблизительно 0,09 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 9,0 мг/кг, приблизительно 10,0 мг/кг, приблизительно 11,0 мг/кг, приблизительно 12,0 мг/кг, приблизительно 13,0 мг/кг, приблизительно 14,0 мг/кг, приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно 16,0 мг/кг, приблизительно 17,0 мг/кг, приблизительно 18,0 мг/кг, приблизительно 19,0 мг/кг, приблизительно 20,0 мг/кг, приблизительно 21,0 мг/кг, приблизительно 22,0 мг/кг, приблизительно 23,0 мг/кг, приблизительно 24,0 мг/кг или приблизительно 25,0 мг/кг.

[0358] В некоторых аспектах дозу ингибитора точки контроля вводят каждую одну 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.

[0359] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3, ингибитора CTLA-4 и/или ингибитора точки контроля, как описано в настоящем описании, вводят в постоянном количестве.

[0360] В некоторых аспектах каждую дозу антагониста LAG-3, ингибитора CTLA-4 и/или ингибитора точки контроля, как описано в настоящем описании, вводят в варьирующемся количестве. Например, в некоторых аспектах поддерживающая (или дополняющая) доза антагониста LAG-3, ингибитора CTLA-4 и/или ингибитора точки контроля может быть более высокой, или такой же, как и нагрузочная доза, которую изначально вводили пациенту. В некоторых аспектах поддерживающая доза антагониста LAG-3, ингибитора CTLA-4 и/или ингибитора точки контроля может быть более низкой или такой же, как и нагрузочная доза.

II.D.1.a. Ингибиторы каскада PD-1

[0361] В некоторых аспектах ингибитор точки контроля для применения в способах по изобретению включает ингибитор каскада PD-1.

[0362] В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1.

[0363] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и/или ингибитор PD-L1 представляет

WO2018/085750, WO2018/237153 или WO2019/070643, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылок в полном объеме.

[0371] В некоторых аспектах ингибитор PD-L1 включает низкомолекулярный ингибитор PD-L1, описанный в международной публикации № WO2015/034820, WO2015/160641, WO2018/044963, WO2017/066227, WO2018/009505, WO2018/183171, WO2018/118848, WO2019/147662 или WO2019/169123, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылок в полном объеме.

[0372] В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит часть, продлевающую время полужизни. В некоторых аспектах часть, продлевающая время полужизни, включает константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующую часть, хесилирующую часть, XTEN, пегилирующую часть, Fc-область или любую их комбинацию. В некоторых аспектах растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224 (см., например, US 2013/0017199).

[0373] В некоторых аспектах ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

II.D.1.a.i. Антитела против PD-1

[0374] В способах по настоящему изобретению можно использовать антитела против PD-1, известные в данной области. Различные моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, описаны в патенте США № 8008449. Было продемонстрировано, что антитела против PD-1 человека, описанные в патенте США № 8008449, демонстрируют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее, как определяют посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) по существу не связываются с CD28, CTLA-4 или ICOS человека; (c) усиливают пролиферацию Т-клеток в анализе с использованием реакции смешанных лимфоцитов (MLR); (d) повышают продуцирование интерферона- γ в анализе MLR; (e) повышают 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 в виде антигенспецифической памяти; (i) стимулируют антительные ответы; и (j) ингибируют рост опухолевых клеток *in vivo*. Антитела против PD-1, пригодные в рамках настоящего изобретения, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и демонстрируют по меньшей мере одну, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере пять, из предшествующих характеристик.

[0375] Другие моноклональные антитела против PD-1, которые можно использовать

в способах по изобретению, описаны, например, в патентах США № 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, публикации США № 2016/0272708 и публикациях РСТ № WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540 все из которых включены в настоящее описание посредством ссылок в полном объеме.

[0376] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по изобретению, включают ниволумаб (также известное как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106, и ONO-4538), пембролизумаб (Merck; также известное как KEYTRUDA®, ламбролизумаб и MK3475; см. WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; также известное как спартализумаб; см. WO 2015/112900 и патент США № 9683048), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известное как AMP-514; см. WO 2012/145493), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical; также известное как ANB011 или достарлимаб; см. WO 2014/179664), цемиплимаб (Regeneron; также известное как LIBTAYO® или REGN2810; см. WO 2015/112800 и патент США № 9987500), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; также известное как торипалимаб; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), PF-06801591 (Pfizer; также известное как сасанлимаб; US 2016/0159905), BGB-A317 (Beigene; также известное 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 известное как SHR-1210 или камрелизумаб; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; также известное как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 (MacroGenics, см. WO 2017/19846), BCD-100 (Biocad; Kaplon et al., *mAbs* 10(2):183-203 (2018), IB1308 (Innovent; также известное 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).

[0377] В некоторых аспектах антитело против PD-1 содержит последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, переменных областей тяжелой и легкой цепей, или тяжелую и легкую цепи антитела против PD-1, как описано в настоящем описании или как известно в данной области, такие как последовательности, приведенные в публикациях, описанных в настоящем описании.

[0378] В некоторых аспектах способ, как описано в настоящем описании, включает антитело против PD-1, обладающее по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с антителом против PD-1, как описано в настоящем описании или как известно в данной области (например, по меньшей мере приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%,

приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, или приблизительно 99% идентичностью с последовательностью антитела против PD-1, например, с вариабельной областью тяжелой цепи и/или с вариабельной областью легкой цепи, или с тяжелой цепью и/или легкой цепью антитела против PD-1).

[0379] Антитела против PD-1, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и перекрестно конкурируют за связывание PD-1 человека с любым из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумабом (см., например, патент США № 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). В некоторых аспектах антитело против PD-1 связывает тот же эпитоп, что любое из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумаб.

[0380] В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание PD-1 человека с антителом против PD-1, описанным в настоящем описании, например, ниволумабом, или связываются с той же эпитопной областью, что и они, представляют собой моноклональные антитела. Для введения человеку эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, модифицированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, модифицированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области.

[0381] Антитела против PD-1, которые могут использоваться в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из приведенных выше полноразмерных антител.

[0382] Антитела против PD-1, которые могут использоваться в способах по изобретению, представляют собой антитела, которые связывают PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2, и ингибируют иммуносупрессивный эффект каскада передачи сигнала PD-1. В любых из композиций и способов, описанных в настоящем описании, "антитело" против PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связываются с рецептором PD-1 и демонстрируют функциональные свойства, сходные со свойствами целых антител, в отношении ингибирования связывания лиганда и активации иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

[0383] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0384] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0385] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361 или содержит их антигенсвязывающую часть.

[0386] В некоторых аспектах антитело против PD-1 составляют для внутривенного введения.

[0387] В некоторых аспектах антитело против PD-1 вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

[0388] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое IgG4-антитело (S228P) против иммунной ингибиторной точки контроля PD-1, которое селективно препятствует взаимодействию с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление противоопухолевых функций Т-клеток (патент США № 8008449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

[0389] В некоторых аспектах ниволумаб вводят в дозе приблизительно 240 мг один раз приблизительно каждые 2 недели.

[0390] В некоторых аспектах ниволумаб вводят в дозе приблизительно 480 мг один раз приблизительно каждые 4 недели.

[0391] В некоторых аспектах ниволумаб вводят в дозе приблизительно 1 мг/кг, а затем в тот же день ипилимумаб, один раз приблизительно каждые 3 недели на протяжении приблизительно 4 доз, затем ниволумаб в дозе приблизительно 240 мг один раз приблизительно каждые 2 недели или в дозе приблизительно 480 мг один раз приблизительно каждые 4 недели.

[0392] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-антитело (S228P), направленное против рецептора клеточной поверхности PD-1 человека. Пембролизумаб описан, например, в патентах США № 8354509 и 8900587.

[0393] В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в дозе приблизительно 200 мг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в дозе приблизительно 200 мг один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в дозе приблизительно 400 мг один раз приблизительно каждые 6 недель. В некоторых аспектах пембролизумаб вводят в дозе приблизительно 300 мг один раз приблизительно каждые 4-5 недель.

[0394] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб (REGN2810). Цемиплимаб описан, например, в WO 2015/112800 и патенте США № 9987500.

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

[0396] В некоторых аспектах антитело против PD-1 представляет собой

спартализумаб (PDR001). Спартализумаб описан, например, в WO 2015/112900 и патенте США № 9683048.

[0397] В некоторых аспектах спартализумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 300 мг один раз приблизительно каждые 3 недели или 400 мг один раз приблизительно каждые 4 недели.

II.D.1.a.ii. Антитела против PD-L1

[0398] В способах по настоящему изобретению можно использовать антитела против PD-L1, которые известны в данной области. Примеры антител против PD-L1, пригодных в композициях и способах по настоящему изобретению, включают антитела, описанные в патенте США № 9580507. Было продемонстрировано, что моноклональные антитела человека против PD-L1, описанные в патенте США № 9580507, имеют одну или несколько из следующих характеристик: (a) связываются с PD-L1 человека с K_D 1×10^{-7} М или менее, при определении посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) усиливают пролиферацию Т-клеток в анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR); (c) повышают продуцирование интерферона- γ в анализе MLR; (d) повышают секрецию IL-2 в анализе MLR; (e) стимулируют антительные ответы; и (f) обращают вспять эффект регуляторных Т-клеток на эффекторные Т-клетки и/или дендритные клетки. Антитела против PD-L1, пригодные в рамках настоящего изобретения, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и имеют по меньшей мере одну, в некоторых аспектах по меньшей мере пять, из указанных выше характеристик.

[0399] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по изобретению, включают BMS-936559 (также известное как 12A4, MDX-1105; см., например, патент США № 7943743 и WO 2013/173223), атезолизумаб (Roche; также известное как TECENTRIQ®; MPDL3280A, RG7446; см. US 8,217,149; см., также, Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000), дурвалумаб (AstraZeneca; также известное как IMFINZI™, MEDI-4736; см. WO 2011/066389), авелумаб (Pfizer; также известное как BAVENCIO®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., *Cell Discov.* 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), BGB-A333 (BeiGene; см. Desai et al., *JCO* 36 (15suppl):TPS3113 (2018)), ICO 36 и CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)).

[0400] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 содержит последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, переменных областей тяжелой и легкой цепей, или тяжелой и легкой цепей антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании или как известно в данной области, такие как последовательности, описанные в публикациях, описанных в настоящем описании.

[0401] В некоторых аспектах способ, как описано в настоящем описании, включает антитело против PD-L1, обладающее по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с антителом против PD-L1, как описано в настоящем

описании или как известно в данной области (например, по меньшей мере приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% идентичностью с последовательностью антитела против PD-L1, например, с вариабельной областью тяжелой цепи и/или вариабельной областью легкой цепи или с тяжелой цепью и/или легкой цепью антитела против PD-L1).

[0402] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по изобретению, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и перекрестно конкурируют за связывание PD-L1 человека с любым антителом против PD-L1, описанным в настоящем описании, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 связывает тот же эпитоп, что и любое из антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. В некоторых аспектах антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание PD-L1 человека с любым антителом против PD-L1, описанным в настоящем описании, например, атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом, или связываются с той же эпитопной областью, что и они, представляют собой моноклональные антитела. Для введения человеку эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, модифицированные антитела, или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, модифицированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получать и выделять способами, хорошо известными в данной области.

[0403] Антитела против PD-L1, которые могут использоваться в способах по изобретению, также включают антигенсвязывающие части любого из вышеуказанных полноразмерных антител.

[0404] Антитела против PD-L1, которые можно использовать в способах по изобретению, представляют собой антитела, которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1 и ингибируют иммуносупрессивный эффект каскада передачи сигнала PD-1. В любых из композиций и способов, описанных в настоящем описании, "антитело" против PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, которые связывают PD-L1 и демонстрируют функциональные свойства, сходные с функциональными свойствами целых антител, в отношении ингибирования связывания рецептора и активации иммунной системы. В некоторых аспектах антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

[0406] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

[0407] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело. В некоторых аспектах мультиспецифическое антитело представляет собой

DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

[0408] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

[0409] 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.

[0410] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб. Атезолизумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное IgG1-антитело против PD-L1. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в качестве базовой дозы приблизительно 800 мг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах атезолизумаб вводят в качестве базовой дозы приблизительно 840 мг один раз приблизительно каждые 2 недели.

[0411] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой дурвалумаб. Дурвалумаб представляет собой моноклональное антитело человека на основе IgG1-каппа против PD-L1. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг один раз приблизительно каждые 2 недели в течение вплоть до 12 месяцев. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в качестве базовой дозы приблизительно 800 мг/кг один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых аспектах дурвалумаб вводят в качестве базовой дозы приблизительно 1200 мг/кг один раз приблизительно каждые 3 недели.

[0412] В некоторых аспектах антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб. Авелумаб представляет собой моноклональное антитело человека на основе IgG1-лямбда против PD-L1. В некоторых аспектах авелумаб вводят в качестве базовой дозы приблизительно 800 мг один раз приблизительно каждые 2 недели.

III. Фармацевтические композиции

[0413] Антагонисты LAG-3 (например, антитела против LAG-3), ингибиторы CTLA-4 (например, антитела против CTLA-4), ингибиторы каскада PD-1 (например, антитела против PD-1) и/или другие терапевтические средства по настоящему изобретению могут быть составлены в композицию, например, одну или несколько фармацевтических композиций, содержащих антагонист LAG-3, ингибитор CTLA-4, ингибитор каскада PD-1 и/или другое терапевтическое средство, как описано в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель. Антагонист LAG-3, ингибитор CTLA-4, ингибитор каскада PD-1 и/или другое терапевтическое средство могут быть составлены вместе или по отдельности в любой комбинации. Как используют в рамках изобретения, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, обеспечивающие изотоничность и замедляющие всасывание средства и т.п., которые являются физиологически совместимыми.

[0414] В некоторых аспектах носитель для композиции, содержащей антагонист LAG-3, ингибитор CTLA-4, ингибитор каскада PD-1 и/или другое терапевтическое средство, как описано в настоящем описании, является пригодным для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, посредством инъекции или инфузии). В некоторых аспектах носитель является пригодным для непарентерального, например перорального, введения. В некоторых аспектах подкожная инъекция основана на технологии доставки лекарственных средств ENHANZE® от Halozyme Therapeutics (см. патент США № 7767429, который включен в настоящем описании посредством ссылки в полном объеме). В ENHANZE® используется совместный состав антитела с рекомбинантным ферментом гиалуронидазой человека (rHuPH20), который устраняет традиционные ограничения, касающиеся объема биологических и лекарственных средств, который может быть доставлен подкожно, вследствие внеклеточного матрикса (см. патент США № 7767429). Фармацевтическая композиция по изобретению может включать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей, антиоксидантов, водных и неводных носителей и/или адъювантов, таких как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать рекомбинантный фермент гиалуронидазу человека, например, rHuPH20.

[0415] Лечение продолжают настолько долго, пока наблюдают клиническую пользу, или до тех пор, пока не возникнет неприемлемая токсичность или прогрессирование заболевания. Дозировка и частота варьируются в зависимости от времени полужизни антагониста LAG-3, ингибитора CTLA-4, ингибитора PD-1 и/или другого терапевтического средства у пациента. Как правило, для антител, как описано в настоящем описании, антитела человека демонстрируют наиболее продолжительное время полужизни, за которыми следуют гуманизированные антитела, химерные антитела и не являющиеся человеческими антитела. Дозировка и частота введения могут варьироваться в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. В профилактических применениях обычно вводят относительно низкую дозировку с относительно нечастыми интервалами на протяжении длительного периода времени. Некоторым пациентам продолжают проводить лечение до конца их жизни. В терапевтических применениях иногда требуется относительно высокая дозировка с относительно короткими интервалами до тех пор, пока прогрессирование заболевания не снизится или не прекратится, и предпочтительно до тех пор, пока пациент не продемонстрирует частичное или полное облегчение симптомов заболевания. После этого можно проводить профилактический режим для пациента.

[0416] Фактические дозировки активных ингредиентов (например, антагонист LAG-3, ингибитор CTLA-4, ингибитор каскада PD-1 и/или другое терапевтическое средство) в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать для обеспечения количества активного ингредиента, которое является эффективным для

достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не являясь чрезмерно токсичным для пациента. Выбранная дозировка зависит от различных фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого соединения, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез подвергаемого лечению пациента, и сходных факторов, хорошо известных в области медицины. Композицию по настоящему изобретению можно вводить посредством одного или нескольких путей введения с использованием одного или нескольких из различных способов, хорошо известных в данной области. Как будет понятно специалисту в данной области, путь и/или способ введения варьируется в зависимости от желаемых результатов.

IV. Выборки пациентов

[0417] В рамках настоящего изобретения предусматриваются клинические способы лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, включающие иммунотерапию, описанную в настоящем описании, например, антагонист LAG-3 (например, антитело против LAG-3) или комбинацию антагониста LAG-3 и ингибитора CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4). В некоторых аспектах пациент, которому проводят иммунотерапию, описанную в настоящем описании, имеет мутацию, чувствительную к таргетной терапии ингибитором. В некоторых аспектах пациенту, которому проводят иммунотерапию, описанную в настоящем описании, ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы. В некоторых аспектах ранее вводимый ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-1. В одном аспекте пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в ходе периода времени, превышающего или равного 6 месяцев между последней дозой и датой рецидива. В другом аспекте пациент страдает от нерезектабельной или метастазирующей меланомы, которая является рефрактерной к лечению посредством химиотерапии.

[0418] В одном аспекте пациент страдает от нерезектабельной или метастазирующей меланомы, которая является рефрактерной к лечению ингибитором иммунной точки контроля. В другом аспекте пациент страдает от нерезектабельной или метастазирующей меланомы, которая является рефрактерной к лечению ингибитором PD-1. В другом аспекте пациент страдает от нерезектабельной или метастазирующей меланомы, которая является рефрактерной к лечению антителом против PD-1. В одном аспекте пациент страдает от нерезектабельной или метастазирующей меланомы, которая, согласно прогнозу, является рефрактерной к лечению антителом против PD-1. В одном аспекте нерезектабельную или метастазирующую меланому считают рефрактерной к лечению антителом против PD-1 на основе анализа биомаркеров. В некоторых аспектах нерезектабельная или метастазирующая меланома является рефрактерной к монотерапии антителом против PD-1. В другом аспекте пациент страдает от нерезектабельной или метастазирующей

меланомы, которая является рефрактерной к лечению антителом против PD-L1.

[0419] Пациентов можно тестировать или отбирать по одному или нескольким из описанных выше клинических признаков до, в ходе или после лечения.

V. Способы иммунотерапии

[0420] В одном аспекте способы иммунотерапии, описанные в настоящем описании, включают введение антагониста LAG-3 (например, антитело против LAG-3) или комбинации антагониста LAG-3 и ингибитора CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4) для лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы.

[0421] В одном аспекте изобретение относится к антителу против LAG-3 и антителу против CTLA-4 согласно определенному клиническому режиму дозирования для лечения пациентов, имеющих метастазирующую или нерезектабельную меланому. В конкретном аспекте антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатимаб). В другом аспекте антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В некоторых аспектах пациенту дополнительно вводят антитело против PD-1. В следующих аспектах пациенту дополнительно проводят химиотерапию.

[0422] Как используют в рамках изобретения, смежное или комбинированное введение (совместное введение) включает одновременное введение соединений в одной или разных дозированных формах, или введение соединений по отдельности (например, последовательное введение). Таким образом, например, антитела против LAG-3 и против CTLA-4 могут быть введены одновременно в одном составе. Альтернативно антитела против LAG-3 и против CTLA-4 могут быть составлены для введения по отдельности и могут быть введены одновременно или последовательно (например, одно антитело вводят в пределах приблизительно 30 минут до введения второго антитела).

[0423] Например, сначала можно вводить антитело против CTLA-4, а затем (например, непосредственно после этого) можно вводить антитело против LAG-3, или наоборот. В одном аспекте антитело против CTLA-4 вводят до введения антитела против LAG-3. В другом аспекте антитело против CTLA-4 вводят после введения антитела против LAG-3. В другом аспекте антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят одновременно. Такое одновременное или последовательное введение предпочтительно приводит к тому, что у подвергаемых лечению пациентов одновременно присутствуют оба антитела.

VI. Протоколы лечения

[0424] Подходящие протоколы лечения для способов по изобретению включают введение пациенту эффективного количества антагониста LAG-3 (например, антитело против LAG-3) или эффективного количества антагониста LAG-3 и эффективного количества ингибитора CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4).

[0425] В некоторых аспектах подходящий протокол включает, например, введение пациенту эффективного количества любого из антител против LAG-3 по изобретению в комбинации с эффективным количеством любого из антител против CTLA-4 по изобретению.

[0426] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает, например, введение пациенту эффективного количества каждого из: (а) антитела против LAG-3, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (б) антитела против CTLA-4, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0427] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает любую из доз по изобретению для антагониста LAG-3 и/или антагониста CTLA-4.

[0428] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает любое продолжительность введения (например, любой курс введения) по изобретению.

[0429] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает дозу приблизительно 360 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4.

[0430] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает дозу приблизительно 720 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4.

[0431] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает дозу приблизительно 1080 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4.

[0432] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает дозу приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3 и приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4.

[0433] В некоторых аспектах подходящий протокол лечения включает пациента, которому ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0434] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ ингибирования роста нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3; и (б) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг. В некоторых аспектах пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и антитело против CTLA-4 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3

вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой релатимаб и антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В некоторых аспектах курс введения составляет три недели (Q3W), и он при необходимости может быть повторен.

[0435] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3; и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг. В некоторых аспектах пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и антитело против CTLA-4 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32. В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой релатимаб и антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В некоторых аспектах курс введения составляет три недели (Q3W), и он при необходимости может быть повторен.

[0436] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 360 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0437] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 720 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0438] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1080 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0439] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1200 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

[0440] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 360 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили

ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0441] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 720 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0442] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1080 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0443] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1200 мг, и (b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0444] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0445] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0446] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3,

содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0447] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 1080 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0448] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

[0449] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0450] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ

включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0451] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 1080 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0452] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0453] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего: (i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность,

указанную под SEQ ID NO:10; (v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего: (i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35; (ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36; (iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38; (v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и (vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

[0454] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего: (i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10; (v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего: (i) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35; (ii) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36; (iii) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37; (iv) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38; (v) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и (vi) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0455] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту эффективного количества каждой из: (a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно, и (b)

дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно.

[0456] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (а) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно, и (b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0457] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

[0458] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждые три недели.

[0459] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту антитела против LAG-3, содержащего: (а) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8; (с) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10; (е) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы; и где по меньшей мере одну дозу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг.

[0460] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть

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

[0461] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 вводят один раз приблизительно каждые три недели.

[0462] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3, где антитело против LAG-3 представляет собой AGEN1746, и (b) дозы антитела против CTLA-4, где антитело против CTLA-4 представляет собой AGEN1884, где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0463] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3, где антитело против LAG-3 представляет собой MK4280, и (b) дозы антитела против CTLA-4, где антитело против CTLA-4 представляет собой MK1308, где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0464] В рамках настоящего изобретения предусматривается способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту: (a) дозы антитела против LAG-3, где антитело против LAG-3 представляет собой REGN3767, и (b) дозы антитела против CTLA-4, где антитело против CTLA-4 представляет собой REGN4659, где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

[0465] В некоторых аспектах антитела против LAG-3 и против CTLA-4 составляют для внутривенного введения.

[0466] В некоторых аспектах курс введения представляет собой введение один раз приблизительно каждые три недели, которое при необходимости может быть повторено.

[0467] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 и антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

[0468] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой MK4280.

[0469] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой REGN3767.

[0470] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой LAG525.

[0471] В некоторых аспектах антитело против CTLA-4 представляет собой биспецифическое антитело.

[0472] В некоторых аспектах антитело против LAG-3 представляет собой биспецифическое антитело.

[0473] В некоторых аспектах биспецифическое антитело связывает как CTLA-4, так и LAG-3. В некоторых аспектах биспецифическое антитело против CTLA-4/LAG-3

представляет собой XmAb22841.

[0474] В некоторых аспектах биспецифическое антитело связывает как PD-1, так и LAG-3. В некоторых аспектах биспецифическое антитело против PD-1/LAG-3 представляет собой TSR-075. В некоторых аспектах биспецифическое антитело против PD-1/LAG-3 представляет собой MGD013.

[0475] В некоторых аспектах антитело представляет собой биспецифическое антитело против PD-L1/LAG-3. В некоторых аспектах биспецифическое антитело против PD-L1/LAG-3 представляет собой FS-118.

[0476] В некоторых аспектах в любом из способов по изобретению пациенту не вводят дополнительно антитело против PD-1.

VII. Исходы

[0477] У пациента, которого лечат способами, описанными в настоящем описании, предпочтительно происходит улучшение по меньшей мере одного признака меланомы. В одном аспекте улучшение определяют по снижению количества и/или размера поддающихся измерению опухолевых очагов. В другом аспекте очаги измеряют на рентгеновских снимках или снимках КТ или МРТ. В другом аспекте для оценки способности отвечать на терапию можно использовать цитологию или гистологию.

[0478] В одном аспекте пациент, которого лечат, имеет полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD), иммуноопосредуемый полный ответ (irCR), иммуноопосредуемый частичный ответ (irPR) или иммуноопосредуемое стабильное заболевание (irSD). В другом аспекте у пациента, подвергаемого лечению, происходит уменьшение размера опухоли и/или снижение скорости роста, т.е. подавление роста опухоли. В другом аспекте происходит снижение или ингибирование нежелательной клеточной пролиферации. В другом аспекте может происходить одно или несколько из следующих: количество злокачественных клеток может снижаться; инфильтрация злокачественных клеток в периферические органы может ингибироваться, тормозиться, замедляться или останавливаться; может происходить замедление или ингибирование метастазирования опухоли; может происходить ингибирование роста опухоли; может происходить предупреждение или отсрочивание рецидива опухоли; может происходить облегчение до некоторой степени одного или нескольких из симптомов, ассоциированных со злокачественной опухолью.

[0479] В других аспектах введение эффективных количеств антитела против LAG-3 или антитела против LAG-3 и антитела против CTLA-4 согласно любому из способов, описанных в настоящем описании, вызывает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера опухоли, уменьшения количества метастатических очагов, появляющихся с течением времени, полной ремиссии, частичной ремиссии или стабильного заболевания.

[0480] В других аспектах способы лечения обеспечивают лучшую частоту клинической эффективности ($CBR=CR+PR+SD \geq 6$ месяцев), чем достигалась бы с использованием способа лечения, который не включает стадию (i) определения уровня

экспрессии LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 в образце опухоли до лечения, и (ii) лечения опухоли. В других аспектах улучшение частоты клинической эффективности составляет приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или более по сравнению со способом лечения, который не включает стадию (i) определения уровня экспрессии LAG-3, PD-L1 и/или BRAF V600 в образце опухоли до лечения, и (ii) лечение опухоли. В других аспектах способы лечения обеспечивают частоту объективного ответа (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%.

VIII. Наборы и единичные дозированные формы

[0481] Также в объем настоящего изобретения входят диагностические наборы, содержащие антитело против LAG-3, для анализа экспрессии LAG-3 в качестве биомаркера для скрининга пациентов для иммунотерапии или для прогнозирования эффективности иммунотерапии. Наборы, как правило, включают ярлык, на котором указано предполагаемое применение содержимого набора и инструкции по применению. Термин "ярлык" включает любой письменный или записанный материал, предоставляемый на или с набором, или который иным образом сопровождает набор. В некоторых аспектах диагностического набора первое антитело против LAG-3 для анализа, детекции и/или количественного определения экспрессии LAG-3 совместно упаковано по меньшей мере с одним терапевтическим антителом (например, второе антитело против LAG-3 или второе антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4) для лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы. В некоторых аспектах набор дополнительно включает антитело против PD-L1 для анализа, детекции и/или количественного определения экспрессии PD-L1 в качестве биомаркера для прогнозирования эффективности иммунотерапии. В одном аспекте иммунотерапия включает введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста LAG-3 (например, антитело против LAG-3) и ингибитора CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4).

[0482] В некоторых аспектах диагностический набор содержит моноклональное антитело против LAG-3 человека для анализа, детекции и/или количественного определения экспрессии LAG-3. См., например, J. Matsuzaki, *et al.*; *PNAS* 107, 7875 (2010).

[0483] Также в рамках настоящего изобретения предусматриваются терапевтические наборы, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую антитело против LAG-3, такое как BMS-986016, или антитело против LAG-3, такое как BMS-986016, и антитело против CTLA-4, такое как ипилимумаб, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в любом из способов по изобретению. В некоторых аспектах терапевтического набора антитело против LAG-3 совместно упаковано с антителом против CTLA-4 в единичной дозированной форме. Наборы необязательно также могут включать инструкции, например, включающие схемы введения, чтобы

позволить практикующему лицу (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить композицию, содержащуюся в них, пациенту, имеющему злокачественную опухоль (например, солидную опухоль). Также набор может включать шприц.

[0484] Необязательно, диагностические и/или терапевтические наборы включают множество упаковок однодозовых фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество антитела против LAG-3 или против CTLA-4 для однократного введения в соответствии с любыми из способов по изобретению. Также в наборы могут быть включены инструменты и устройства, необходимые для введения фармацевтической композиции(ий). Например, в наборе может быть предоставлен один или несколько предварительно заполненных шприцов, содержащих некоторое количество антитела против LAG-3 или антитела против CTLA-4.

[0485] В одном аспекте настоящее изобретение относится к набору для лечения пациента, страдающего от нерезектабельной или метастазирующей меланомы, причем набор, например, содержит: (а) дозу антитела против LAG-3, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5; (b) дозу антитела против CTLA-4, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; и (с) инструкции по применению антитела против LAG-3 и антитела против CTLA-4 в любом из способов, описанных в настоящем описании.

[0486] Настоящее изобретение далее иллюстрируется следующими примерами, которые не следует считать далее ограничивающими. Содержание всех ссылок, цитированных на протяжении настоящей заявки, включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Эффективность антитела против гена активации лимфоцитов 3 (против LAG-3; BMS-986016) в комбинации с ипилимумабом у пациентов с метастазирующей или нерезектабельной меланомой

[0487] Целью этого испытания является оценка комбинации BMS-986016 (релатимаб) и ипилимумаба при лечении метастазирующей или нерезектабельной меланомы.

[0488] Пациентов отбирают на основе следующих критериев включения: (1) документально подтвержденное прогрессирование при предшествующем лечении с помощью режима, включающего антитело против белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), ограниченного ниволумабом или пембролизумабом; (2) женщины детородного возраста (WOCBP) должны иметь отрицательный тест сыворотки или мочи на

беременность; (3) участники должны иметь гистологически подтвержденную развернутую нерезектабельную (стадия III) или метастазирующую (стадия IV) меланому, в соответствии с системой определения стадии AJCC; (4) должна быть предоставлена опухолевая ткань из нерезектабельной или метастатической пораженной заболеванием области для анализа биомаркеров; (5) должна быть предоставлена опухолевая ткань из нерезектабельной или метастатической области для анализа биомаркеров; (6) показатель Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляет 0-1; и (7) способность соблюдать режим лечения, предоставить сообщаемый пациентом исход (PRO), сдать образец для исследования PK и фармакодинамики и проходить требуемое наблюдение в испытании. Пациентов выбирают на основе следующих критериев исключения: (1) увеальная меланома в анамнезе; (2) известный положительный тест в анамнезе на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или известный синдром приобретенного иммунодефицита; (3) предшествующее лечение ипилиумабом, релатимабом или любым другим средством, нацеленным на CTLA-4 или LAG-3; и (4) положительный скрининг крови на антитела к гепатиту С, поверхностный антиген гепатита В, или антитело против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

[0489] В ходе фазы лечения пациентам вводят BMS-986016 (релатимаб) в дозе 360 мг, 720 мг, 1080 мг или 1200 мг и ипилиумаб в дозе 3 мг/кг на протяжении каждого курса лечения каждые три недели.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

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

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGFSFDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINH
 RGSTNSNPSLKS RVTLSLDTSKNQFSLKLR SVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWG
 QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPA
 PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPPEPQVY
 TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
 LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
 GIPARFSGSGSGTDFLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIF
 PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
 TLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGFSFDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINH
 RGSTNSNPSLKS RVTLSLDTSKNQFSLKLR SVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWG
 QGTLVTVSS

SEQ ID NO:4 Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH); mAb против LAG-3 (BMS-986016)

caggtgcagctacagcagtggggcgaggactgtgaagccttcggagacctgtccctcacctgcgctgtctatgggggtcc
ttcagtgattactactggaactggatccgccagccccaggaagggctggagtggattgggaaatcaatcatcgtaggaagcacaact
ccaaccctcctcaagagtcgagtcaccctatcactagacacgtccaagaaccagttcctcctgaagctgaggtctgtgaccgccgga
cacggctgtgtattactgtgcgtttggatatagtgactacgagtacaactggttcgaccctggggccagggaaacctggtcaccgtctctc
a

SEQ ID NO:5 Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL); mAb против LAG-3 (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGGTDFLTISLLEPEDFAVYYCQRSNWPLTFGQGTNLEIK

SEQ ID NO:6 Нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL); mAb против LAG-3 (BMS-986016)

gaaattgtgtgacacagctctccagccacctgtctttgtctccagggaaagagccaccctctctgcagggccagtcagagta
ttagcagctacttagcctgtaccaacagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatgatgatccaacagggccactggcatcca
gccaggtcagtgccagtggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcag
cgtagcaactggcctctcacttttggccaggggaccaacctggagatcaaa

SEQ ID NO:7 Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

DYYWN

SEQ ID NO:8 Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

EINHRGSTNSNPSLKS

SEQ ID NO:9 Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

GYSDYEYNWFDP

SEQ ID NO:10 Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

RASQSISSYLA

SEQ ID NO:11 Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

DASNRAT

SEQ ID NO:12 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

QRSNWPLT

SEQ ID NO:13 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
YDGSKRYAYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLV
TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV

LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD
 KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:14 Аминокислотная последовательность легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
 TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSL
 SSTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:15 Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH); mAb против PD-1 (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIHW
 YDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGLTV
 TVSS

SEQ ID NO:16 Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH); mAb против PD-1 (BMS936558)

caggtgcagctggtgagctctgggggagggcgtgctccagcctgggaggtccctgagactcgactgtaaagcgtctggaatca
 ccttcagtaactctggcatgcactgggtccgcccaggtccaggcaaggggctggagtggtggcagttatttggtatgatggaagtaaaag
 atactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtttctgcaaatgaacagcctgagagccg
 aggacacggctgtgtattactgtgacgacaacgacgactactggggccagggaacccctggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO:17 Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL); mAb против PD-1 (BMS936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
 TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:18 Нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL); mAb против PD-1 (BMS936558)

gaaattgtgtgacacagctctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtg
 ttagtagttacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggtcccaggtcctcatctatgatgcatccaacagggccactggcatcca
 gccaggtcagtggtgagtggtctgggacagactcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcag
 agtagcaactggcctcggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaa

SEQ ID NO:19 Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

NSGMH

SEQ ID NO:20 Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

VIWYDGSKRYYADSVKG

SEQ ID NO:21 Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

NDDY

SEQ ID NO:22 Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:23 Аминокислотная последовательность легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

DASNRAT

SEQ ID NO:24 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; mAb против PD-1 (BMS936558)

QQSSNWPRT

SEQ ID NO:25 Нуклеотидная последовательность тяжелой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

caggtgcagctacagcagtgggggcgcaggactgtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatgggggtcc
ttcagtgattactactggaactggatccgccagccccagggaaagggctggagtggattggggaatcaatcatcgtggaagcacaact
ccaaccctccctcaagagtcgagtcacccatcactagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaggtctgtgaccgccgcgga
cacggctgtgtattactgtgcgtttggatatagtgactacgagtacaactggttcgaccctggggccagggaaacctggtcaccgtctctc
agctagcacaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgtccaggagcactccgagagcacagccgccctgggctgctgtgta
aggactactccccgaaccgggtgacgggtgctggaactcagggcctgaccagcggcgtgcacacctccccggctgtctacagtctc
aggactctactccctcagcagcgtggtagcctccagcagctggggcacgaagacctacacctgcaactgtagatcacaagcccag
caacaccaaggtggacaagagagttgagtcacaatatggccccatgccaccatgccagcactgagttctgggggaccatcagt
cttctgttcccccaaaaccaaggactctcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgctggtggtagcgtgagccaggaagac
cccaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgcccggaggagcagttcaacagcacgta
ccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaggcctcccgtc
ctccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccccatcccaggaggagatgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgctgtaaaaggtcttaccagcagcatcgccgtggagtggagagcaatgggcagccggaga
acaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctcttctctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcagg
aggggaatgtcttctcatgtccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaatga

SEQ ID NO:26 Нуклеотидная последовательность легкой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016)

gaaattgtgtgacacagctccagccacctgtctttgtctccagggaaagagccacctctctgcagggccagtcagagta
ttagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggctcccaggctcctcatatgatgcacccaagggccactggcatcca
gccaggtcagtgccagtggtctgggacagacttcaactcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgcagtttattactgtcagcag
cgtagcaactggcctctcactttggccaggggaccaacctggagatcaaacgtacgggtgctgcaccatctgtcttcatcttcccgcctct
gatgagcagttgaaactggaactgcctctgtgtgctgctgaataactctatcccagagaggccaaagtagcagtggaaggtggataac
gccctccaatcgggtaactcccaggagagtgctacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctga
gcaaagcagactacgagaaacasaagctctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctgcccgtcacaaagagcttcaacagg
ggagagtgttag

SEQ ID NO:27 Эпитоп LAG-3

PGHPLAPG

SEQ ID NO:28 Эпитоп LAG-3

HPAAPSSW

SEQ ID NO:29 Эпитоп LAG-3

PAAPSSWG

SEQ ID NO:30 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; mAb против LAG-3 (BMS-986016) без концевого лизина

QVQLQQWVGGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINH
 RGSTNSNPSLKSRLVTLSDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWG
 QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
 PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY
 TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR
 LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLG

SEQ ID NO:31 Вариабельная область легкой цепи (Vk), 10D1 из Vk A-27

gaaattgtgtgacgcagctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtcagagtg
 ttggcagcagctacttagcctggtagcagcagaacctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgattcagcagggccactggcat
 cccagacaggttcagtgagtggtctgggacagacttactctcaccatcagcagactggagcctgaagatttgcagtgattactgtca
 gcagtatggtagctcaccgtggacgttcggccaagggaaccaaggtggaatcaaac

SEQ ID NO:32 спрогнозированная последовательность вариабельной области легкой цепи для 10D1

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRA
 TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSSPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:33 вариабельная область тяжелой цепи 10D1

caggtgcagctggtggagctctgggggagggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcac
 ctctagtagctatactatgactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtgacatttatatcatatgatgaaacaataaata
 ctacgcagactccgtgaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgag
 gacacggctatatattactgtgagggaccggctgggtggggccctttgactactggggccaggaaccctgggtcaccgtctcctcag

SEQ ID NO:34 спрогнозированная последовательность вариабельной области тяжелой цепи для 10D1 из VH 3-30.3

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISY
 DGNNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQ
 GTLVTVSS

SEQ ID NO:35 CDR1 HC 10D1

SYTMH

SEQ ID NO:36 CDR2 HC 10D1

FISYDGNNKYYADSVKG

SEQ ID NO:37 CDR3 HC 10D1

TGWLGPFDY

SEQ ID NO:38 CDR1 LC 10D1

RASQSVGSSYLA

SEQ ID NO:39 CDR2 LC 10D1

GAFSRAT

SEQ ID NO:40 CDR3 LC 10D1

QQYGSSPWT

SEQ ID NO:41 Аминокислотная последовательность белка гена активации лимфоцитов 3 (Homo Sapiens, NP_002277)

MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAIEVPVWVAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLS
LLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGLRSG
RLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQAS
MTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPIHHHLAESFLFP
QVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGV
GTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSAQAGTYTCHHLQEQLNATV
TLAHTVTPKSFSGPSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRFSGPWLEAQEAQLLS
QPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSPPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSSLLLV
GAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(а) антагониста гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), и

(b) ингибитора антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4);

где пациент имеет сенсibiliзирующую мутацию для таргетной терапии ингибиторами.

2. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(а) антагониста LAG-3, и

(b) ингибитора CTLA-4;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

3. Способ по п.1, где способ представляет собой терапию первой линии.

4. Способ по п.1 или 2, где способ представляет собой терапию второй линии.

5. Способ по п.1 или 2, где способ представляет собой терапию третьей линии.

6. Способ по п.2, 4, или 5, где у пациента произошло прогрессирование в ходе предшествующей терапии.

7. Способ по любому из пп.1-6, где пациенту не проводили предшествующую системную терапию злокачественной опухоли, пациенту не проводили предшествующую системную терапию меланомы или пациенту не проводили предшествующую системную терапию нерезектабельной или метастазирующей меланомы.

8. Способ по любому из пп.1-7, где пациент является наивным в отношении предшествующей терапии на основе иммуноонкологии, пациент является наивным в отношении предшествующей терапии меланомы на основе иммуноонкологии или меланома является наивной в отношении предшествующей терапии на основе иммуноонкологии.

9. Способ по любому из пп.1-8, где пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV.

10. Способ по любому из пп.1-9, где пациент имеет показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равный 0 или 1.

11. Способ по любому из пп.1-10, где пациент имеет мутацию В-протоонкогена быстрорастущей фибросаркомы (BRAF), киназы митоген-активируемой регулируемой внеклеточным сигналом киназы (MEK), гомолога вирусного онкогена нейробластомы RAS (NRAS) и/или протоонкогена с-KIT (KIT), чувствительную к таргетной терапии ингибитором.

12. Способ по любому из пп.1-11, где пациент имеет мутацию BRAF, чувствительную к таргетной терапии ингибитором.

13. Способ по любому из пп.1-12, где одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3.

14. Способ по п.13, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

15. Способ по п.13 или 14, где по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3.

16. Способ по любому из пп.13-15, где иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты.

17. Способ по п.16, где инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺ клетки.

18. Способ по любому из пп.1-17, где одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1.

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

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

21. Способ по любому из пп.1-20, где антагонист LAG-3 представляет собой антитело против LAG-3.

22. Способ по п.21, где антитело против LAG-3 представляет собой полноразмерное антитело.

23. Способ по п.21 или 22, где антитело против LAG-3 моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.

24. Способ по п.23, где мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливающее антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

25. Способ по п.21, где антитело против LAG-3 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

26. Способ по любому из пп.21-25, где антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизированное BAP050, IMP-701 (LAG525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

27. Способ по любому из пп.21-26, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5.

28. Способ по любому из пп.21-27, где антитело против LAG-3 содержит:

(a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7;

(b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8;

(c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9;

(d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10;

(e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и

(f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12.

29. Способ по любому из пп.21-28, где антитело против LAG-3 содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно.

30. Способ по любому из пп.21-24 и 26-29, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

31. Способ по любому из пп.21-24 и 26-29, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:30 и 2, соответственно.

32. Способ по любому из пп.1-20, где антагонист LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3.

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

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

35. Способ по п.34, где лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере

приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или приблизительно 100% идентичностью последовательности с SEQ ID NO:41.

36. Способ по любому из пп.32-35, где растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит часть, продлевающую время полужизни.

37. Способ по п.36, где часть, продлевающая время полужизни, включает константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующую часть, хесилирующую часть, XTEN, пегилирующую часть, Fc-область или любую их комбинацию.

38. Способ по любому из пп.32-37, где растворимый полипептид LAG-3 представляет собой IMP321 (эфтилагимод альфа).

39. Способ по любому из пп.1-38, где ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4.

40. Способ по п.39, где антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

41. Способ по п.39 или 40, где антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизованное, химерное или мультиспецифическое антитело.

42. Способ по п.41, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

43. Способ по п.39, где антитело против CTLA-4 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

44. Способ по любому из пп.39-43, где антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, MK-1308, AGEN-1884, или содержит их антигенсвязывающую часть.

45. Способ по любому из пп.39-44, где антитело против CTLA-4 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

46. Способ по любому из пп.39-45, где антитело против CTLA-4 содержит:

(a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35;

(b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36;

(c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37;

(d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38;

(e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность,

указанную под SEQ ID NO:39; и

(f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

47. Способ по любому из пп.39-46, где антитело против CTLA-4 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно.

48. Способ по любому из пп.39-42 или 44-47, где антитело против CTLA-4 содержит тяжелую и легкую цепи и пилимуаба.

49. Способ по любому из пп.1-48, где антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют для внутривенного введения.

50. Способ по любому из пп.1-49, где антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют по отдельности.

51. Способ по любому из пп.1-49, где антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 составляют вместе.

52. Способ по любому из пп.1-50, где антагонист LAG-3 вводят до ингибитора CTLA-4.

53. Способ по любому из пп.1-50, где ингибитор CTLA-4 вводят до антагониста LAG-3.

54. Способ по любому из пп.1-50, где антагонист LAG-3 и ингибитор CTLA-4 вводят одновременно.

55. Способ по любому из пп.1-54, где антагонист LAG-3 и/или ингибитор CTLA-4 вводят в базовой дозе.

56. Способ по любому из пп.1-55, где антагонист LAG-3 и/или ингибитор CTLA-4 вводят в дозе от по меньшей мере приблизительно 0,25 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от

приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг.

60. Способ по любому из пп.1-54 или 58-59, где антагонист LAG-3 и/или ингибитор CTLA-4 вводят в дозе приблизительно 0,003 мг/кг, приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,005 мг/кг, приблизительно 0,006 мг/кг, приблизительно 0,007 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,009 мг/кг, приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,02 мг/кг, приблизительно 0,03 мг/кг, приблизительно 0,04 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,06 мг/кг, приблизительно 0,07 мг/кг, приблизительно 0,08 мг/кг, приблизительно 0,09 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 9,0 мг/кг, приблизительно 10,0 мг/кг, приблизительно 11,0 мг/кг, приблизительно 12,0 мг/кг, приблизительно 13,0 мг/кг, приблизительно 14,0 мг/кг, приблизительно 15,0 мг/кг, приблизительно 16,0 мг/кг, приблизительно 17,0 мг/кг, приблизительно 18,0 мг/кг, приблизительно 19,0 мг/кг, приблизительно 20,0 мг/кг, приблизительно 21,0 мг/кг, приблизительно 22,0 мг/кг, приблизительно 23,0 мг/кг, приблизительно 24,0 мг/кг или приблизительно 25,0 мг/кг.

61. Способ по любому из пп.1-60, где антагонист LAG-3 и/или ингибитор CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

62. Способ по любому из пп.1-61, дополнительно включающий введение пациенту дополнительного терапевтического средства.

63. Способ по п.62, где дополнительное терапевтическое средство включает противораковое средство.

64. Способ по п.63, где противораковое средство включает ингибитор тирозинкиназы, антиангиогенное средство, ингибитор точки контроля, стимулятор точки контроля, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, средство на основе платины, алкилирующее средство, таксан, нуклеозидный аналог, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы, антрациклин, алкалоид барвинка или любую их комбинацию

65. Способ по п.64, где ингибитор тирозинкиназы включает дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб или любую их комбинацию.

66. Способ по п.64, где антиангиогенное средство включает ингибитор сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), рецептора VEGF (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора PDGF (PDGFR), ангиопоэтина (Ang), рецептора тирозинкиназы с Ig-подобным и EGF-подобным доменами (Tie), фактора роста гепатоцитов (HGF), тирозин-протеинкиназы Met (с-MET), представителя А семейства 14 лектинов С-типа (CLEC14A), мультимерина 2 (MMRN2), белка шока 70-1А (HSP70-1A), эпидермального фактора роста (EGF), рецептора EGF (EGFR) или любой их комбинации.

67. Способ по п.64 или 66, где антиангиогенное средство включает бевацизумаб, рамуцизумаб, афлиберцепт, танибирумаб, оларатумаб, несвакумаб, AMG780, MEDI3617, вануцизумаб, рилотумумаб, фиклатузумаб, TAK-701, онартузумаб, эмибетузумаб или любую их комбинацию.

68. Способ по п.64, где ингибитор точки контроля включает ингибитор каскада белка запрограммированной смерти 1 (PD-1), ингибитор домена Т-клеточного иммуноглобулина и ITIM (TIGIT), ингибитор белка 3, содержащего домен Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), ингибитор TIM-1, ингибитор TIM-4, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор В- и Т-клеточного лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), ингибитор супрессора активации Т-клеток с V-доменом Ig (VISTA), ингибитор индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор изоформы 2 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX2), ингибитор иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (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 иммуноглобулин-подобного лектина 7 (SIGLEC-7), ингибитор SIGLEC-9, ингибитор SIGLEC-15, ингибитор индуцируемого глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR), ингибитор галектина 1, ингибитор галектина 9, ингибитор родственной карциноэмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии 1 (CEACAM-1), ингибитор сопряженного с G-белком рецептора 56 (GPR56), ингибитор гликопротеина А с преобладающими повторами (GARP), ингибитор 2B4, ингибитор гомолога белка запрограммированной смерти 1 (PD1H), ингибитор ассоциированного с лейкоцитами иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1) или любую их комбинацию.

69. Способ по любому из пп.64 или 68, где ингибитор точки контроля включает ингибитор каскада PD-1.

70. Способ по п.68 или 69, где ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

71. Способ по любому из пп.68-70, где ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

72. Способ по п.70 или 71, где антитело против PD-1 представляет собой полноразмерное антитело.

73. Способ по любому из пп.70-72, где антитело против P0044-1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое

антитело

74. Способ по п.73, где мультиспецифическое антитело представляет собой DART, DVD-Ig или биспецифическое антитело.

75. Способ по п.70 или 71, где антитело против PD-1 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

76. Способ по любому из пп.70-75, где антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, цемиплимаб, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INC5HR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361, или содержит их антигенсвязывающую часть.

77. Способ по п.68 или 69, где ингибитор каскада PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-L2.

78. Способ по п.77, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой слитый полипептид.

79. Способ по п.77 или 78, где растворимый полипептид PD-L2 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-L2.

80. Способ по любому из пп.77-79, где растворимый полипептид PD-L2 дополнительно содержит часть, продлевающую время полужизни.

81. Способ по п.80, где часть, продлевающая время полужизни, включает константную область иммуноглобулина или ее часть, иммуноглобулин-связывающий полипептид, иммуноглобулин G (IgG), альбумин-связывающий полипептид (ABP), пасилирующую часть, хесилирующую часть, XTEN, пегилирующую часть, Fc-область или любую их комбинацию

82. Способ по любому из пп.77-81, где растворимый полипептид PD-L2 представляет собой AMP-224.

83. Способ по любому из пп.68-70, где ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-L1.

84. Способ по п.70 или 83, где антитело против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело.

85. Способ по любому из пп.70 или 83-84, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело

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

87. Способ по п.70 или 83, где антитело против PD-L1 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

88. Способ по любому из пп.70 или 83-87, 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.

89. Способ по п.68 или 69, где ингибитор каскада PD-1 представляет собой BMS-986189.

90. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 360 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

91. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 720 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

92. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1080 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

93. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1200 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг.

94. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 360 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

95. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 720 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

96. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1080 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

97. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы антитела против LAG-3 приблизительно 1200 мг, и

(b) дозы антитела против CTLA-4 приблизительно 3 мг/кг;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

98. Способ по любому из пп.90-97, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

99. Способ по любому из пп.90-98, где пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV.

100. Способ по любому из пп.90-99, где пациент имеет показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равный 0 или 1.

101. Способ по любому из пп.90-100, где одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3.

102. Способ по п.101, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

103. Способ по п.101 или 102, где по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3.

104. Способ по любому из пп.101-103, где иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты.

105. Способ по п.104, где инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺ клетки.

106. Способ по п.104 или 105, где более приблизительно 1% инфильтрирующих опухоль лимфоцитов пациента экспрессируют LAG-3.

107. Способ по любому из пп.90-106, где одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1.

108. Способ по п.107, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере

приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

109. Способ по п.107 или 108, где по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1.

110. Способ по любому из пп.107-109, где более приблизительно 1% опухолевых клеток пациента экспрессирует PD-L1.

111. Способ по любому из пп.90-110, где опухолевые клетки пациента содержат мутацию BRAF V600.

112. Способ по любому из пп.90-111, где антитело против LAG-3 и/или антитело против CTLA-4 представляет собой полноразмерное антитело.

113. Способ по любому из пп.90-112, где антитело против LAG-3 и/или антитело против CTLA-4 представляет собой моноклональное, человеческое, гуманизированное, химерное или мультиспецифическое антитело.

114. Способ по п.113, где мультиспецифическое антитело представляет собой перенацеливающее антитело с двойной аффинностью (DART), DVD-Ig или биспецифическое антитело.

115. Способ по любому из пп.90-111, где антитело против LAG-3 и/или антитело против CTLA-4 представляет собой F(ab')₂-фрагмент, Fab'-фрагмент, Fab-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dsFv-фрагмент, dAb-фрагмент или одноцепочечный связывающий полипептид.

116. Способ по любому из пп.90-115, где антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016 (релатимаб), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (фианлимаб), GSK2831781, гуманизированное BAP050, IMP-701 (LAG-525, иерамилимаб), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746, или содержит их антигенсвязывающую часть.

117. Способ по любому из пп.90-116, где антитело против LAG-3 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющие последовательность указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5.

118. Способ по любому из пп.90-117, где антитело против LAG-3 содержит:

(a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7;

(b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8;

(c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9;

(d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность,

указанную под SEQ ID NO:10;

(e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и

(f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12.

119. Способ по любому из пп.90-118, где антитело против LAG-3 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно.

120. Способ по любому из пп.90-114 или 116-119, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:1 и 2, соответственно.

121. Способ по любому из пп.90-114 или 116-119, где антитело против LAG-3 содержит тяжелую и легкую цепи, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:30 и 2, соответственно.

122. Способ по любому из пп.90-121, где антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, МК-1308, AGEN-1884, или содержит их антигенсвязывающую часть.

123. Способ по любому из пп.90-122, где антитело против CTLA-4 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32.

124. Способ по любому из пп.90-123, где антитело против CTLA-4 содержит:

(a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35;

(b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36;

(c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37;

(d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38;

(e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и

(f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

125. Способ по любому из пп.90-124, где антитело против CTLA-4 содержит варибельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно.

126. Способ по любому из пп.90-114 или 116-125, где антитело против CTLA-4 содержит тяжелую и легкую цепи ипилимумаба.

127. Способ по любому из пп.90-126, дополнительно включающий введение

ингибитора каскада PD-1.

128. Способ по п.127, где ингибитор каскада PD-1 представляет собой антитело против PD-1 и/или антитело против PD-L1.

129. Способ по п.128, где антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR001 (спартализумаб), MEDI-0680, TSR-042, REGN2810 (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.

130. Способ по любому из пп.90-129, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 составляют для внутривенного введения.

131. Способ по любому из пп.90-130, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 составляют по отдельности.

132. Способ по любому из пп.90-130, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 составляют вместе.

133. Способ по любому из пп.90-131, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят вместе.

134. Способ по любому из пп.90-131, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят по отдельности.

135. Способ по любому из пп.90-131, где антитело против LAG-3 вводят одновременно с антителом против CTLA-4.

136. Способ по любому из пп.90-131, где антитело против LAG-3 вводят до введения антитела против CTLA-4.

137. Способ по любому из пп.90-131, где антитело против LAG-3 вводят после введения антитела против CTLA-4.

138. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(а) антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и

(b) антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

139. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(а) дозы приблизительно 360 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность,

указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32; где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

144. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы приблизительно 720 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

145. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы приблизительно 1080 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

146. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:5, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:34, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой

цепи, имеющей последовательность, указанную под SEQ ID NO:32;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

147. Способ по любому из пп.138-146, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

148. Способ по любому из пп.138-147, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждые три недели.

149. Способ по любому из пп.138-148, где пациент имеет гистологически подтвержденную нерезектабельную меланому стадии III или стадии IV.

150. Способ по любому из пп.138-149, где пациент имеет показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равный 0 или 1.

151. Способ по любому из пп.138-150, где одна или несколько иммунных клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют LAG-3.

152. Способ по п.151, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% иммунных клеток экспрессируют LAG-3.

153. Способ по п.151 или 152, где по меньшей мере приблизительно 1% иммунных клеток экспрессирует LAG-3.

154. Способ по любому из пп.151-153, где иммунные клетки представляют собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты.

155. Способ по п.154, где инфильтрирующие опухоль лимфоциты представляют собой CD8⁺ клетки.

156. Способ по п.154 или 155, где более приблизительно 1% инфильтрирующих опухоль лимфоцитов пациента экспрессирует LAG-3.

157. Способ по любому из пп.138-156, где одна или несколько опухолевых клеток в опухолевой ткани пациента экспрессируют PD-L1.

158. Способ по п.157, где по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере

приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или приблизительно 100% опухолевых клеток экспрессируют PD-L1.

159. Способ по п.157 или 158, где по меньшей мере приблизительно 1% опухолевых клеток экспрессирует PD-L1.

160. Способ по любому из пп.157-159, где более 1% опухолевых клеток пациента экспрессирует PD-L1.

161. Способ по любому из пп.138-160, где опухолевые клетки пациента содержат мутацию BRAF V600.

162. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(а) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг, или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего:

(i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7;

(ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8;

(iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9;

(iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10;

(v) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и

(vi) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего:

(i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35;

(ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36;

(iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37;

(iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38;

(v) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и

(vi) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40.

163. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг, или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего:

(i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7;

(ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8;

(iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9;

(iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10;

(v) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и

(vi) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего:

(i) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:35;

(ii) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:36;

(iii) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:37;

(iv) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:38;

(v) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:39; и

(vi) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:40;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

164. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту эффективного количества каждой из:

(a) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего

вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно.

165. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту:

(а) дозы приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг, или приблизительно 1200 мг антитела против LAG-3, содержащего вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, указанные под SEQ ID NO:3 и 5, соответственно, и

(b) дозы приблизительно 3 мг/кг антитела против CTLA-4, содержащего вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащей последовательности, указанные под SEQ ID NO:34 и 32, соответственно;

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы.

166. Способ по любому из пп.162-165, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждую одну неделю, один раз приблизительно каждые две недели, один раз приблизительно каждые три недели, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель, один раз приблизительно каждые семь недель, один раз приблизительно каждые восемь недель, один раз приблизительно каждые девять недель, один раз приблизительно каждые десять недель, один раз приблизительно каждые одиннадцать недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

167. Способ по любому из пп.162-166, где антитело против LAG-3 и антитело против CTLA-4 вводят один раз приблизительно каждые три недели.

168. Способ по любому из пп.90-167, где антитело против LAG-3 представляет собой релатимаб.

169. Способ по любому из пп.90-168, где антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

170. Способ лечения нерезектабельной или метастазирующей меланомы у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту антитела против LAG-3, содержащего:

(а) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:7;

(b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:8;

(c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:9;

(d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:10;

(e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:11; и

(f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, указанную под SEQ ID NO:12, и

где пациенту ранее вводили ингибитор каскада PD-1 в качестве способа лечения меланомы; и где по меньшей мере одну дозу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 360 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 1080 мг или приблизительно 1200 мг.

171. Способ по любому из пп.90-170, где пациенту дополнительно проводят химиотерапию.

172. Способ по любому из пп.90-171, где опухолевые клетки пациента экспрессируют фибриноген-подобный белок 1 (FGL1).

173. Способ по любому из пп.1-172, где присутствие мутации BRAF V600E в образце опухоли подтверждают до начала лечения

174. Способ по п.173, где присутствие мутации BRAF V600E подтверждают с использованием теста cobas® 4800 BRAF V600 Mutation test.

175. Способ по любому из пп.90-126 или 130-174, где пациенту не вводят дополнительно ингибитор каскада PD-1.