

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091087** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.09.21

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.01

(54) **СПОСОБЫ ОСЛАБЛЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ КОНЬЮГАТОМ
"АНТИТЕЛО ПРОТИВ CD30-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО"**

(31) 62/580,261; 62/739,635

(72) Изобретатель:

(32) 2017.11.01; 2018.10.01

Мэнли Томас, Джозефсон Нэил (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2018/058613

Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2019/089870 2019.05.09

(71) Заявитель:

СИЭТЛ ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к способам улучшения нежелательных явлений у субъектов с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающих лечение конъюгатом "антитело против CD30-лекарственное средство" в комбинации с сопутствующей химиотерапией. Нежелательные явления включают периферическую невропатию и нейтропению.

202091087

A1

A1

202091087

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562843EA/019

СПОСОБЫ ОСЛАБЛЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ КОНЬЮГАТОМ «АНТИТЕЛО ПРОТИВ CD30-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО» ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/580261, поданной 1 ноября 2017 г., и предварительной заявки на патент США № 62/739635, поданной 1 октября 2018 г., каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к способам ослабления нежелательных явлений, например, нейтропении и периферической невропатии у субъектов с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающих терапию конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно в комбинации с химиотерапией по схеме, включающей циклофосфамид, доксорубицин и преднизон.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Т-клеточные лимфомы представляют собой подгруппу агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ), которые составляют приблизительно 10-15% от всех вновь диагностированных случаев НХЛ в Соединенных Штатах Америки. Согласно схеме классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 года, существует 18 подтипов новообразований, происходящих от зрелых Т-клеток и естественных киллеров (NK) (Swerdlow 2008). Известно, что различные подтипы Т- и NK-клеточных лимфом экспрессируют маркер клеточной поверхности CD30; в частности, для sALCL экспрессия CD30 является отличительным диагностическим признаком (Savage 2008).

[0004] CD30-положительные зрелые Т-клеточные лимфомы, включая sALCL, неуточненные периферические Т-клеточные лимфомы (PTCL-NOS), ангиоиммунобластные Т-клеточные лимфомы (AITL) и др. представляют собой агрессивные лимфоидные новообразования, которые часто обнаруживаются в виде симптоматического заболевания на поздней стадии. Эти трудно поддающиеся лечению лимфомы часто группируют для включения в клинические исследования на основании того, что обычно они приводят к печальному исходу. Общая пятилетняя выживаемость (ОВ) в международном исследовании периферических Т-клеточных лимфом и лимфом из естественных киллеров/Т-клеток с участием более 1300 пациентов была низкой и варьировала от 12 до 49% в зависимости от гистологического подтипа (Vose 2008). Пятилетняя выживаемость без развития неэффективности терапии, определяемая как время от первоначального диагноза до прогрессирования, рецидива после реакции на лечение или смерти от любой причины, варьировала от 6 до 36%. В других исследованиях сообщалось, что частота ПР при терапии циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизоном (СНОР) составляла 40-50% (Mercadal 2008; Simon 2010). Эти данные подтверждают наличие 2 различных нерешенных проблем. Во-первых, не

удается вызвать высокую частоту начальной полной ремиссии (ПР), а во-вторых, у пациентов, реагирующих на комбинированную химиотерапию, прогрессирование заболевания происходит с недопустимо высокой частотой. Увеличение доли пациентов, достигших и поддерживающих ПР, может привести к клинически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и ОВ.

[0005] Лечение первой линии новообразований из зрелых Т-клеток и НК-клеток зависит от подтипа заболевания и часто включает клинические исследования в качестве предпочтительного варианта лечения (NCCN 2013). Для большинства подтипов обычно используют схемы многокомпонентной химиотерапии на основе антрациклина, например, СНОР. Заметным исключением являются внеузловые НК/Т-клеточные лимфомы, назальные и не назальные, при которых применяют схемы параллельной химиолучевой терапии.

[0006] Несмотря на отсутствие выполненных рандомизированных исследований по установлению применения СНОР у пациентов с CD30-положительными новообразованиями из зрелых Т-клеток, эту схему наиболее часто применяют в качестве терапии первой линии у этих пациентов. Результаты международного исследования периферических Т-клеточных лимфом и лимфом из естественных киллеров/Т-клеток показывают, что более 85% пациентов проходили курс многокомпонентной химиотерапии на основе антрациклина (Vose 2008). В опубликованных исследованиях по сравнению новых подходов к лечению с установленным стандартом медицинской помощи схему СНОР, применяемую каждые 3 недели (СНОР-21), использовали в качестве контрольной группы (Simon 2010). Кроме того, в опубликованных руководствах рекомендуется включение СНОР в клиническое исследование в качестве подходящего варианта лечения первой линии для пациентов с диагнозом «периферическая Т-клеточная лимфома, не кожная» (NCCN 2013). В рекомендациях подтверждается применение 6 циклов СНОР для пациентов с I-II стадией и балльной оценкой 0-2 по международному прогностическому индексу (PI), и 6-8 циклов СНОР для пациентов с I-II стадией с балльной оценкой PI 3-5 и всех пациентов III-IV стадии (Schmitz 2010; NCCN 2013). Сравнение нерандомизированных клинических исследований не подтверждает различий активности между 6 или 8 циклами СНОР, причем в клинической практике обычно используют 6-8 циклов (Coiffier 2002; Schmitz 2010). Как указано выше, реакция на химиотерапию СНОР является неоптимальной, частота ПР находится в диапазоне приблизительно 40-50%, общая частота реакции равна приблизительно 75% (Mercadal 2008; Simon 2010; Dearden 2011). Оценки отдаленного исхода в популяции пациентов с лимфомой из зрелых Т-клеток, независимо от базовой многокомпонентной химиотерапии на основе антрациклина, являются неоптимальными, медианная EFS или ВБП составляет 12-18 месяцев, а медианная ОВ - менее 4 лет (в зависимости от гистологического подтипа и показателя PI).

[0007] Высокий уровень последующего прогрессирования заболевания среди пациентов, реагирующих на терапию первой линии, побудил некоторых исследователей

использовать аутологичную трансплантацию стволовых клеток (SCT) в качестве средства улучшения отдаленного исхода; однако рандомизированных исследований не проводилось. В национальных и международных руководствах подтверждается наблюдение, клиническое исследование или применение аутологичной SCT в качестве приемлемых вариантов для пациентов, достигающих ПР после терапии первой линии (Dearden 2011; NCCN 2013).

[0008] Клиническую безопасность и активность брентуксимаба-ведотина, вводимого в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели, оценивали в опорном исследовании пациентов с рецидивирующей или рефрактерной sALCL 2 фазы (исследование SG035-0004). В данном исследовании все пациенты ранее получали лечение по меньшей мере по 1 схеме многокомпонентной системной химиотерапии с целью излечения. У большинства пациентов был диагноз ALK-отрицательного заболевания (72%); 50% пациентов были рефрактерными по отношению к последнему варианту лечения. Кроме того, приблизительно у 60% пациентов было первичное рефрактерное заболевание, определяемое как невозможность достижения полной ремиссии (ПР) с использованием терапии первой линии или прогрессирование в течение 3 месяцев после завершения терапии первой линии, и у 22% пациентов никогда ранее не достигалась реакция на какое-либо лечение. В данном исследовании пациентов с высокой рефрактерностью показатель объективной реакции (ПР+ЧР) составил 86%, причем 57% пациентов достигли ПР (Pro 2012). Медианная продолжительность реакции составила 12,6 месяца, а в подгруппе пациентов, достигших ПР, медианная продолжительность реакции составила 13,2 месяца. Brentuximab-vedotin в целом хорошо переносился, побочные эффекты подавались лечению.

Сущность изобретения

[0009] В настоящем изобретении предложены улучшенные способы введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» и снижения побочных эффектов у субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающего терапию с применением конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство». В некоторых вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» вводят в комбинации со схемой химиотерапии. Предполагается, что схема лечения может включать химиотерапевтические средства, известные в области лечения рака. Иллюстративные химиотерапевтические средства раскрыты более подробно в подробном описании сущности изобретения. В различных вариантах реализации способы, изложенные в настоящем документе, включают лечение, включающее химиотерапию, состоящую по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах реализации побочные эффекты, например, периферическую невропатию, ослабляют путем регуляции количества и/или времени введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство». В других вариантах реализации побочные эффекты, включая нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию, ослабляют путем совместного введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное

средство» с фактором, стимулирующим гранулопоз.

[0010] В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», например, брентуксимаба-ведотина, нуждающемуся в этом субъекту в дозе 1,8 мг/кг, например, каждые три недели. Лимфомы из зрелых Т-клеток можно конкретнее диагностировать, например, как периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), образования PTCL, обычно проявляющиеся как вовлечение узлов, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, анапластические крупноклеточные лимфомы, периферическую Т-клеточную лимфому без дополнительных уточнений, подкожную панникулит-подобную Т-клеточную лимфому, гамма-дельта-Т-клеточную лимфому печени и селезенки, кишечную Т-клеточную лимфому по типу энтеропатии и внеузловую Т-клеточную лимфому назального типа.

[0011] В различных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, у которого обнаружена периферическая невропатия 2 или более высокой степени после начала применения комбинированной терапии, включающей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона, (СНР) каждые три недели, включая введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе от 0,9 мг/кг до 1,2 мг/кг. В различных вариантах реализации субъект демонстрирует периферическую невропатию 2 или 3 степени тяжести.

[0012] В различных вариантах реализации при проявлении невропатии 3 степени тяжести у субъекта введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» откладывают до ослабления периферической невропатии до 2 или более низкой степени тяжести, а затем вводят конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг. В различных вариантах реализации при проявлении невропатии 3 степени тяжести у субъекта вводимую дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» снижают, необязательно до 0,9-1,2 мг/кг, до ослабления периферической невропатии до 2 или более низкой степени тяжести, а затем вводят конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг или поддерживают эту дозу.

[0013] В различных вариантах реализации субъект демонстрировал периферическую невропатию 2 или 3 степени после начала терапии конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида (С), доксорубина (Н) и преднизона (Р), причем конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» предпочтительно представляет собой брентуксимаб-ведотин, вводимый каждые три недели.

[0014] В различных вариантах реализации дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» увеличивают с 0,9 мг/кг до 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг после ослабления периферической невропатии 2 или 3 степени тяжести до 1 или более низкой степени тяжести. В различных вариантах реализации при введении конъюгата «антитело

против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,2 мг/кг указанное введение можно выполнять каждые две недели, причем максимальное количество составляет 120 мг каждые две недели.

[0015] В различных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, демонстрирующего периферическую невропатию 2 или более высокой степени тяжести после начала терапии конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг или более, включая введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг. В различных вариантах реализации субъект демонстрирует периферическую невропатию 2 или 3 степени тяжести.

[0016] В различных вариантах реализации при проявлении невропатии 3 степени тяжести у субъекта введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» откладывают до ослабления периферической невропатии до 2 или более низкой степени тяжести, а затем вводят конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг. В различных вариантах реализации при проявлении невропатии 3 степени тяжести у субъекта вводимую дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» снижают, необязательно до 0,9-1,2 мг/кг, до ослабления периферической невропатии до 2 или более низкой степени тяжести, а затем вводят конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг.

[0017] В различных вариантах реализации дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» увеличивают с 0,9-1,2 мг/кг до 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг после ослабления периферической невропатии 2 или 3 степени тяжести до 1 или более низкой степени тяжести, причем при увеличении дозы до 1,8 мг/кг введение необязательно выполняют в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона, причем конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» предпочтительно представляет собой брентуксимаб-ведотин, вводимый каждые три недели.

[0018] В различных вариантах реализации лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL). В различных вариантах реализации, где лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой PTCL, и если у субъекта диагностирована периферическая моторная невропатия 2 или более высокой степени тяжести после начала лечения комбинированной терапией, включающей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (CHP), дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» снижают до 1,2 мг/кг.

[0019] В различных вариантах реализации, где лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому, и если у субъекта диагностирована периферическая сенсорная невропатия 3 или более высокой степени тяжести после начала лечения комбинированной терапией, включающей конъюгат

«антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (CHP), дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» снижают до 1,2 мг/кг.

[0020] В различных вариантах реализации PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

[0021] В различных вариантах реализации PTCL представляет собой sALCL. В различных вариантах реализации sALCL выбрана из группы, состоящей из sALCL, положительной по киназе анапластической лимфомы (ALK+), и sALCL, отрицательной по киназе анапластической лимфомы (ALK-). В различных вариантах реализации sALCL представляет собой ALK+ sALCL. В различных вариантах реализации sALCL представляет собой ALK- sALCL.

[0022] В различных вариантах реализации PTCL не является sALCL. В различных вариантах реализации PTCL выбрана из группы, состоящей из ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

[0023] В различных вариантах реализации PTCL не является AITL. В различных вариантах реализации PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

[0024] В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (PI) составляет 0 или 1. В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (PI) составляет ≥ 2 . В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (PI) составляет 2 или 3. В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (PI) составляет ≥ 4 . В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (PI) составляет 4 или 5.

[0025] В различных вариантах реализации исходный статус ECOG субъекта составляет 0 или 1. В различных вариантах реализации исходный статус ECOG субъекта составляет 2.

[0026] В различных вариантах реализации у субъекта недавно установлен диагноз РТCL и/или ранее он не получал лечения от гематологического злокачественного заболевания. В различных вариантах реализации субъект ранее получал лечение от гематологического злокачественного заболевания. В различных вариантах реализации злокачественное заболевание рецидивировало или является рефрактерным.

[0027] В различных вариантах реализации РТCL представляет собой РТCL III или IV стадии.

[0028] В различных вариантах реализации РТCL представляет собой опухоль РТCL, экспрессирующую CD30. В различных вариантах реализации РТCL представляет собой РТCL, экспрессирующую CD30, и экспрессия CD30 наблюдается в $\geq 10\%$ клеток лимфомы.

[0029] В различных вариантах реализации экспрессию CD30 измеряют с помощью анализа, утвержденного FDA. Типичные анализы включают оценку местной патологии в лаборатории, сертифицированной для анализа CD30; положительный по CD30 результат подтверждают диагностической биопсией с использованием иммуногистохимии. Для определения положительности по CD30 используют 3 следующих критерия:

- 1) CD30, обнаруженный в 10% или более опухолевых клеток (если подсчет опухолевых клеток невозможен, можно использовать общее количество лимфоцитов).
- 2) окрашивание CD30 с любой интенсивностью выше фоновой, и
- 3) Картина экспрессии антигена CD30 на мембране, в цитоплазме и/или аппарате Гольджи.

[0030] В различных вариантах реализации невропатию периодически оценивают с использованием стандартных анализов, известных в данной области техники.

[0031] В различных вариантах реализации дозы конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» можно снижать, если пациент испытывает почечную или печеночную недостаточность. В различных вариантах реализации, если субъект испытывает легкую печеночную недостаточность (А по шкале Чайлд-Пью), дозу снижают до приблизительно 1,2 мг/кг и вводят каждые 2 недели, до максимального количества 120 мг (в зависимости от массы пациента) каждые 2 недели.

[0032] В различных вариантах реализации, если конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» (ADC) вводят в дозе 1,8 мг/кг с комбинированной терапией СНР, комбинированную терапию применяют каждые две недели. В различных вариантах реализации комбинированную терапию применяют в 1 сутки 21-суточного цикла. В различных вариантах реализации комбинированную терапию ADC+СНР применяют в течение не более чем восьми циклов. В различных вариантах реализации комбинированную терапию ADC+СНР применяют в течение шести-восьми циклов. В различных вариантах реализации терапию А+СНР применяют в течение 4, 5, 6, 7 или 8 циклов. Субъект необязательно получает конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство», например, брентуксимаб-ведотин, в качестве единственного агента в течение 8-10 дополнительных циклов, что в общей сложности составляет 16 циклов.

[0033] В различных вариантах реализации ADC или комбинированную терапию проводят до тех пор, пока ПЭТ- сканирование не определит отсутствие опухоли или ее прогрессирование.

[0034] В различных вариантах реализации невропатия представляет собой периферическую моторную невропатию или периферическую сенсорную невропатию. В различных вариантах реализации ADC или комбинированная терапия ослабляет один или более из симптомов периферической невропатии, выбранных из группы, состоящей из парестезии, гипестезии, полиневропатии, мышечной слабости и демиелинизирующей полиневропатии.

[0035] В различных вариантах реализации введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» откладывают на одну или две недели при появлении периферической невропатии, и продолжают лечение после разрешения невропатии или достижения 2 или меньшей степени тяжести, или 1 или меньшей степени тяжести.

[0036] Во втором аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения лимфомы из зрелых Т-клеток у субъекта, включающий совместное введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно в комбинации с химиотерапией, с фактором, стимулирующим гранулопоз, в начале или при первом введении конъюгата антитело-лекарственное средство, например, в качестве первичной профилактики. В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоз, можно применять также в комбинации с любой стандартной или модифицированной схемой химиотерапии, например, в качестве терапии первой линии. Например, лечение в начале терапии, например, в качестве первичной профилактики, включает введение фактора, стимулирующего гранулопоз, в течение 1-7 суток после начала или первого применения терапии, например, ADC или комбинированной терапии. В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят в течение 2-5 суток после начала или первого применения терапии, например, ADC или комбинированной терапии. В некоторых вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят в тот же день, что ADC или комбинированное терапевтическое средство.

[0037] В различных вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения лимфомы из зрелых Т-клеток у субъекта, включающий применение комбинированной терапии, включающей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоз, причем фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят с началом комбинированной терапии.

[0038] В различных вариантах реализации данного второго аспекта указанный способ предназначен для снижения частоты случаев нейтропении или фебрильной нейтропении у субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающего лечение с использованием конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно в комбинации с химиотерапией. В различных вариантах реализации

настоящего изобретения предложен способ снижения частоты возникновения нейтропении у субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающего комбинированную терапию, включающую конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с началом комбинированной терапии.

[0039] В различных вариантах реализации данного второго аспекта указанный способ предназначен для снижения частоты случаев инфекции или других нежелательных явлений у субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающего конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно в комбинации с химиотерапией. В различных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ снижения частоты возникновения инфекций у субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающего комбинированную терапию, включающую конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, в количестве, эффективно снижающем частоту возникновения инфекций, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с началом комбинированной терапии.

[0040] В различных вариантах реализации подразумевают, что конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин.

[0041] В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 по 7 сутки, или с 1 по 5 сутки, или со 2 по 5 сутки после второго или последующего применения терапии. В некоторых вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в тот же день, что и второе или последующее применение ADC или комбинированной терапии.

[0042] В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, ранее не получавшему терапию конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство», или субъекту до возникновения нейтропении в ходе лечения. В различных вариантах реализации субъект не испытывал нейтропении 3-4 степени, возникшей после применения ADC или комбинированной терапии.

[0043] В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). В различных вариантах реализации Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или не является Г-КСФ пролонгированного действия. В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). В различных вариантах реализации Г-КСФ является Г-КСФ пролонгированного действия, и его вводят в однократной дозе через 1, 2 или 3 суток после введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство». В различных вариантах реализации стимулирующий

фактор представляет собой ГМ-КСФ, или Г-КСФ не является Г-КСФ пролонгированного действия, и его вводят в виде нескольких доз (например, многократных суточных доз), начиная с 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток после введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более суток. В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой пэгфилграстим или филграстим.

[0044] В различных вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), вводят каждые 3 недели.

[0045] В различных вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» вводят в 1 сутки 21-суточного цикла. В различных вариантах реализации указанный способ дополнительно включает применение химиотерапии, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), в качестве комбинированной терапии в тот же день, что и конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», причем конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» предпочтительно представляет собой брентуксимаб-ведотин.

[0046] В различных вариантах реализации антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» содержит i) CDR1 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 8; и ii) CDR1 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 12, CDR2 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 14, и CDR13 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 16.

[0047] В различных вариантах реализации антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» также содержит i) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, и ii) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 10. Предполагается, что аминокислотная последовательность вариабельной области может быть на 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична любой из SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 10.

[0048] В различных вариантах реализации антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой моноклональное антитело против CD30. В различных вариантах реализации антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой химерное антитело AC10.

[0049] В различных вариантах реализации конъюгат антитело-лекарственное средство содержит монометилауристин Е и расщепляемый протеазой линкер. В различных вариантах реализации расщепляемый протеазой линкер состоит из тиол-реакционноспособного спейсера и дипептида. В различных вариантах реализации

расщепляемый протеазой линкер состоит из тиол-реакционноспособного малеимидокапроильного спейсера, дипептида валин-цитруллин и п-аминобензилоксикарбонильного спейсера.

[0050] В различных вариантах реализации антитело представляет собой антитело IgG, предпочтительно антитело IgG1.

[0051] В различных вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин.

[0052] В различных вариантах реализации субъект также получает химиотерапию, состоящую по существу из циклофосамида, доксорубина и преднизона (СНР), в качестве комбинированной терапии. В различных вариантах реализации циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м^2 , доксорубин вводят в дозе 50 мг/м^2 , а преднизон вводят в дозе 100 мг в 1-5 сутки 21-суточного цикла.

[0053] В различных вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин, и его вводят в дозе $1,8 \text{ мг/кг}$, циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м^2 , доксорубин вводят в дозе 50 мг/м^2 , а преднизон вводят в дозе 100 мг/м^2 в 1-5 сутки 21-суточного цикла.

[0054] В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоз, например, Г-КСФ, вводят в диапазоне доз от 5 до 10 мкг/кг/сутки или от 300 до 600 мкг/сутки. В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят в дозе 6 мг/дозу.

[0055] В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят внутривенно или подкожно. В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят в виде одной дозы или нескольких доз, например, Г-КСФ пролонгированного действия можно вводить в виде одной дозы или нескольких доз в один и тот же день, а Г-КСФ непродолжительного действия можно вводить в виде нескольких доз в течение нескольких суток.

[0056] В любом из аспектов, описанных в настоящем документе, субъект страдает лимфомой из зрелых Т-клеток (МТСL), выбранной из группы, состоящей из периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), образований PTCL, как правило, проявляющихся в виде вовлечения узлов, ангиоиммунобластомной Т-клеточной лимфомы, анапластических крупноклеточных лимфом, периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений, подкожной панникулит-подобной Т-клеточной лимфомы, гамма-дельта-Т-клеточной лимфомы печени и селезенки, кишечной Т-клеточной лимфомы по типу энтеропатии и внеузловой Т-клеточной лимфомы назального типа.

[0057] В различных вариантах реализации лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL). В различных вариантах реализации PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной

лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

[0058] В различных вариантах реализации PTCL представляет собой sALCL. В различных вариантах реализации sALCL выбрана из группы, состоящей из sALCL, положительной по киназе анапластической лимфомы (ALK+), и sALCL, отрицательной по киназе анапластической лимфомы (ALK-). В различных вариантах реализации sALCL представляет собой ALK+ sALCL. В различных вариантах реализации sALCL представляет собой ALK- sALCL.

[0059] В различных вариантах реализации PTCL не является sALCL. В различных вариантах реализации PTCL выбрана из группы, состоящей из ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

[0060] В различных вариантах реализации PTCL не является AITL. В различных вариантах реализации PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

[0061] В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (IPI) составляет 0 или 1. В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (IPI) составляет ≥ 2 . В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (IPI) составляет 2 или 3. В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (IPI) составляет ≥ 4 . В различных вариантах реализации балльный показатель субъекта по международному прогностическому индексу (IPI) составляет 4 или 5.

[0062] В различных вариантах реализации исходный статус ECOG субъекта составляет 0 или 1. В различных вариантах реализации исходный статус ECOG субъекта составляет 2.

[0063] В различных вариантах реализации у субъекта недавно установлен диагноз PTCL и/или ранее он не получал лечения от гематологического злокачественного заболевания. В различных вариантах реализации субъект ранее получал лечение от гематологического злокачественного заболевания. В различных вариантах реализации злокачественное заболевание рецидивировало или является рефрактерным.

[0064] В различных вариантах реализации PTCL представляет собой PTCL III или IV стадии.

[0065] В различных вариантах реализации PTCL представляет собой опухоль

PTCL, экспрессирующую CD30. В различных вариантах реализации PTCL представляет собой PTCL, экспрессирующую CD30, и экспрессия CD30 наблюдается в $\geq 10\%$ клеток лимфомы.

[0066] В различных вариантах реализации экспрессию CD30 измеряют с помощью анализа, утвержденного FDA. Типичные анализы включают оценку местной патологии в лаборатории, сертифицированной для анализа CD30; положительный по CD30 результат подтверждают диагностической биопсией с использованием иммуногистохимии. Для определения положительности по CD30 используют 3 следующих критерия:

1) CD30, обнаруженный в 10% или более опухолевых клеток (если подсчет опухолевых клеток невозможен, можно использовать общее количество лимфоцитов).

2) окрашивание CD30 с любой интенсивностью выше фоновой, и

3) Картина экспрессии антигена CD30 на мембране, в цитоплазме и/или аппарате Гольджи.

[0067] В различных вариантах реализации, когда лимфома представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому, фактор, стимулирующий гранулопоз, можно вводить с 1 по 8 сутки после введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство».

[0068] В третьем аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, включающий введение в качестве терапии первой линии эффективного количества композиции, содержащей брентуксимаб-ведотин (А) в комбинации с химиотерапией, состоящей из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), причем брентуксимаб-ведотин вводят в дозе 1,8 мг/кг каждые две недели, циклофосфид вводят в дозе 750 мг/м² в 1 сутки 21-суточного цикла, доксорубин вводят в дозе 50 мг/м² в 1 сутки 21-суточного цикла, а преднизон вводят в дозе 100 мг в 1-5 сутки 21-суточного цикла в течение не более чем восьми циклов, причем брентуксимаб-ведотин вводят в течение примерно 1 часа после применения схемы СНР; субъект необязательно характеризуется одним или более из следующих факторов: (1) ALK-положительной sALCL с показателем IPI, большим или равным 2, ALK-отрицательной sALCL, PTCL-NOS, AITL, Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых (ATLL; только острого и лимфомного типа, новообразования должны быть положительны по вирусу Т-клеточного лейкоза человека 1), Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с энтеропатией (EATL), Т-клеточной лимфомой печени и селезенки; (2) заболеванием, авидным по отношению к фтордезоксиглюкозе (ФДГ) при ПЭТ, и измеримым заболеванием с размером образования по меньшей мере 1,5 см при КТ, или (3) функциональным статусом по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG), равным 2 или менее до начала терапии. Способы, описанные в настоящем документе, дополнительно предусматривают, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) субъекта после терапии сохраняется в течение более 1 года. В различных вариантах реализации выживаемость без прогрессирования (ВБП) субъекта после терапии сохраняется в течение приблизительно 2 лет. В некоторых вариантах реализации после

четырёх-шести циклов терапии А+СНР субъект характеризуется балльным показателем по шкале Довиль, равным 3 балла или менее, или 2 балла или менее.

[0069] В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» для применения при лечении субъекта, демонстрирующего периферическую невропатию 2 или более высокой степени тяжести после начала терапии с использованием конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР) каждые три недели, при этом указанному пациенту вводят конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг.

[0070] В дополнительном аспекте настоящего изобретения рассматривается конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» для применения при лечении лимфомы из зрелых Т-клеток у субъекта, включающего применение комбинированной терапии, содержащей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), каждые три недели и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем стимулирующий фактор вводят с началом комбинированной терапии, например, с 1 до 7 сутки после начала комбинированной терапии.

[0071] В связанном аспекте также рассматривается конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» для применения при снижении частоты возникновения нейтропении, инфекции или других нежелательных явлений у субъекта, включающего применение комбинированной терапии, включающей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), каждые три недели и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем стимулирующий фактор вводят с началом комбинированной терапии, например, с 1 по 7 сутки после начала комбинированной терапии. В различных вариантах реализации, когда лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой PTCL, фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в 1-8 сутки после начала комбинированной терапии.

[0072] В настоящем документе особо предусмотрено, что все аспекты настоящего изобретения, описанные выше по отношению к способам лечения, применимы к конъюгату «антитело против CD30-лекарственное средство» для применения по любому из показаний, описанных выше.

[0073] Следует понимать, что каждый признак или вариант реализации, или комбинация, описанные в настоящем документе, являются неограничивающим иллюстративным примером любого из аспектов настоящего изобретения и, как таковые, предназначены для комбинирования с любым другим признаком, вариантом реализации или комбинацией, описанными в настоящем документе. Например, если признаки описаны с помощью таких формулировок, как «один вариант реализации», «некоторые

варианты реализации», «определенные варианты реализации», «дополнительный вариант реализации», «конкретные иллюстративные варианты реализации» и/или «другой вариант реализации», каждый из этих типов вариантов реализации представляет собой неограничивающий пример признака, который предназначен для комбинирования с любым другим признаком или комбинацией признаков, описанных в настоящем документе, без необходимости перечисления каждой возможной комбинации. Такие признаки или комбинации признаков применимы к любому из аспектов изобретения. Когда описываются примеры значений, попадающих в пределы диапазона, любой из этих примеров рассматривается в качестве возможных конечных точек диапазона, рассматриваются любые и все числовые значения между такими конечными точками и рассматриваются любые и все комбинации верхних и нижних конечных точек.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0074] В настоящем изобретении предложены способы ослабления нежелательных явлений, ассоциированных с лечением лимфом из зрелых Т-клеток, с использованием конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно в комбинации со схемой химиотерапии. Схемы, описанные в настоящем документе, эффективно ослабляют периферическую невропатию у пациентов, подвергаемых лечению, а также снижают частоту случаев нейтропении и/или фебрильной нейтропении и/или инфекции, ассоциированных с терапией.

[0075] Определения

[0076] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно придают им специалисты в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. В следующих источниках для специалистов в данной области техники приведено общее определение многих терминов, используемых в настоящем изобретении: Singleton et al., *DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY* (2d ed. 1994); *THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY* (Walker ed., 1988); *THE GLOSSARY OF GENETICS, 5TH ED.*, R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, *THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY* (1991).

[0077] Каждая публикация, заявка на патент, патент и другие источники, процитированные в настоящем документе, полностью включены в него посредством ссылки в той мере, в какой это не противоречит настоящему изобретению.

[0078] Использование в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «производное» включает множество таких производных, а ссылка на «субъект» включает ссылку на один или более субъектов и так далее.

[0079] Кроме того, при использовании термина «содержащий» в описании различных вариантов реализации специалисты в данной области техники должны понимать, что в некоторых конкретных случаях вариант реализации можно альтернативно

описать с использованием формулировки «состоящий по существу из» или «состоящий из».

[0080] Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно применять при реализации описанных способов и композиций, в настоящем документе описаны иллюстративные способы, устройства и материалы.

[0081] В контексте данного документа «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству агента, которое эффективно для достижения желаемого благоприятного воздействия на здоровье.

[0082] В настоящем документе термин «терапия» относится либо к однокомпонентной терапии с применением конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», либо к комбинированной терапии, включающей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации со схемой химиотерапии. Предпочтительный вариант реализации включает комбинированную терапию, включающую введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР-терапией).

[0083] В настоящем документе «антитело+СНР-терапия» или «А+СНР-терапия» относится к лечению субъекта конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство», описанным в настоящем документе, в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР-терапией).

[0084] В контексте данного документа «лимфома» представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которое обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток лимфоидного происхождения. Лимфомы иногда подразделяют на два основных типа: лимфома Ходжкина (HL) и неходжкинская лимфома (НХЛ). Лимфомы также могут быть классифицированы по типу нормальных клеток, которые больше всего напоминают раковые клетки в соответствии с фенотипическими, молекулярными или цитогенными маркерами. Подтипы лимфом по этой классификации включают без ограничения новообразования из зрелых В-клеток, новообразования из зрелых Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK), лимфому Ходжкина и лимфопролиферативные нарушения, связанные с иммунодефицитом. Подтипы лимфом включают лимфобластные лимфомы из предшественников Т-клеток (иногда называемые лимфобластными лейкозами, поскольку Т-лимфобласты продуцируются в костном мозге), фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, В-клеточную хроническую лимфоцитарную лимфому (иногда называемую лейкозом из-за вовлечения периферической крови), MALT-лимфому, лимфому Беркитта, фунгоидный микоз и его более агрессивный вариант

болезнь Сезари, периферические Т-клеточные лимфомы без дополнительных уточнений, нодулярный склероз при лимфоме Ходжкина и смешанно-клеточный подтип лимфомы Ходжкина.

[0085] «Периферическая Т-клеточная лимфома» относится к подгруппе гетерогенных агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ). В настоящем документе термин «периферическая» не относится к конечностям, но идентифицирует PTCL как злокачественное новообразование, возникающее в лимфоидных тканях за пределами костного мозга, например, в лимфатических узлах, селезенке, желудочно-кишечном тракте и коже (например, кожную периферическую Т-клеточную лимфому). (Взято из исследовательского фонда лимфомы <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/ptcl/>) PTCL может подразумевать вовлечение Т-клеток и естественных киллеров (НК). PTCL отличаются от кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), возникающей в коже. Периферическая Т-клеточная лимфома включает системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), периферическую Т-клеточную лимфому без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией (EATL), и Т-клеточную лимфому печени и селезенки.

Подтип PTCL	Общее количество пациентов^{1,2,3}	Экспрессия CD30 при 10% порого⁴	Экспрессия CD30 при 5% порого^{4*}	Экспрессия CD30 при 1% порого⁵
ALCL	~ 1950	100%	100%	100%
PTCL-NOS	~ 2300	52%	58%	
AITL	~ 1700	50%	63%	Недостаточно данных
ATLL	~ 450	53%	56%	
EATC	~ 200	50%	50%	
Всего	~ 6600	~ 4200	~ 4700 (+12%)	

1. SEER: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> Прогнозируемое количество новых случаев в НХЛ в 2018 году: 74680

2. Blood: <http://www.bloodjournal.org/content/89/11/3909.long?sso-checked=true>: на долю PTCL приходится 12% злокачественных новообразований НХЛ

3. Annals of Oncology: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481543/>: подтипы в процентах

4. Blood: <http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=25224410>: частота экспрессии CD30 в зависимости от подтипа

5. Haematologica: <http://www.haematologica.org/content/98/8/e81>: экспрессия CD30 в зависимости от подтипа

[0086] В настоящем документе термин «лейкоз» представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, обычно развивающееся из гиперпролиферирующих клеток миелоидного происхождения и включающее, без ограничений, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) и острый моноцитарный лейкоз (АМоL). Другие лейкозы включают лейкоз ворсистых клеток (HCL), Т-клеточный лимфолейкоз (Т-PLL), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов и Т-клеточный лейкоз взрослых.

[0087] В контексте данного документа «профилактическое средство» или «первичная профилактика» относится к введению агента, такого как колониестимулирующий фактор или фактор, стимулирующий гранулопоэз, до появления нейтропении или симптомов нейтропении у субъекта. Подразумевается, что профилактика включает введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, при начале или первом введении терапии с применением конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» или комбинированной терапии, включающей один или более из химиотерапевтических агентов. Подразумевается, что комбинированная терапия включает введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» и химиотерапии, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР). Термины «начало» и «первое введение» используются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении лечения фактором, стимулирующим гранулопоэз.

[0088] В настоящем документе термин «фактор, стимулирующий гранулопоэз» относится к такому агенту, как цитокин или другой фактор роста, способный индуцировать образование нейтрофилов и других гранулоцитов. Типичные факторы, стимулирующие гранулопоэз, включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и его производные, например, филграстим и Г-КСФ пролонгированного действия ПЭГ-филграстим, или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), но не ограничиваются ими.

[0089] В контексте данного документа «нейтропения» относится к чрезмерно низкой концентрации нейтрофилов в крови. «Снижение частоты возникновения нейтропении у субъекта» относится к уменьшению количества случаев нейтропении у субъекта, получающего лечение, и/или к снижению степени тяжести нейтропении у субъекта. «Профилактика нейтропении» относится к предотвращению или ингибированию возникновения нейтропении, например, в результате профилактического лечения фактором, стимулирующим гранулопоэз. Диапазон нормальных значений абсолютного количества нейтрофилов (АКН) у взрослых составляет от 1500 до 8000 клеток на микролитр (мкл) крови. Нейтропению можно классифицировать следующим образом: легкая нейтропения ($1000 \leq \text{АКН} < 1500$); умеренная нейтропения ($500 \leq \text{АКН} < 1000$); тяжелая нейтропения ($\text{АКН} < 500$). Hsieh et al., Ann. Intern. Med. 146: 486-92,

2007.

[0090] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках рационального медицинского решения подходят для контакта с тканями людей и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно обоснованному соотношению польза/риск. Термин «фармацевтически совместимый ингредиент» относится к фармацевтически приемлемому разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу или среде-носителю, с которым вводят конъюгат антитело-лекарственное средство.

[0091] Термины «специфичное связывание» и «специфично связывается» означают, что антитело против CD30 с высокой селективностью реагирует с соответствующей мишенью - CD30, а не с множеством других антигенов.

[0092] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из клона одной клетки, включая любой клон эукариотической или прокариотической клетки или фаговый клон, а не к способу, с помощью которого его получают. Таким образом, в настоящем документе термин «моноклональное антитело» не ограничивается антителами, полученными с помощью гибридомной технологии.

[0093] Термины «идентичный» или «процент идентичности» в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидов относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или характеризуются определенной долей нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми при сравнении и выравнивании для максимального соответствия. Для определения процентной идентичности последовательности выравнивают в целях оптимального сравнения (например, в первую аминокислотную или нуклеотидную последовательность можно ввести разрывы для оптимального выравнивания со второй аминокислотной или нуклеотидной последовательностью). Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих аминокислотных или нуклеотидных положениях. Если какое-либо положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы идентичны по этому положению. Процентная идентичность двух последовательностей является функцией количества идентичных положений, совместно используемых последовательностями (т.е. $\% \text{ идентичность} = \frac{\text{количество идентичных положений}}{\text{общее количество положений}} \times 100$). В определенных вариантах реализации длина двух указанных последовательностей одинакова.

[0094] Термин «по существу идентичный» в контексте двух нуклеиновых кислот или полипептидов относится к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, характеризующимся по меньшей мере 70% или по меньшей мере 75% идентичностью; в более типичном случае - по меньшей мере 80% или по

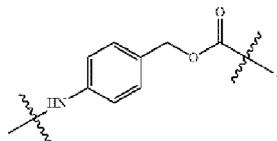
меньшей мере 85% идентичностью; и в еще более типичном случае - по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичностью (например, при определении с использованием одного из способов, приведенных ниже).

[0095] Процентную идентичность двух последовательностей можно определить с использованием математического алгоритма. Предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения двух последовательностей, является алгоритм из Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, модифицированный в соответствии с Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877. Такой алгоритм включен в программы NBLAST и XBLAST Altschul, et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410. BLAST-поиск нуклеотидных последовательностей можно выполнить с использованием программы NBLAST, балльного показателя=100, длины слова=12, получая нуклеотидные последовательности, гомологичные нуклеиновой кислоте, кодирующей представляющий интерес белок. BLAST-поиск белковых последовательностей можно выполнить с использованием программы XBLAST, балльного показателя=50, длины слова=3, получая аминокислотные последовательности, гомологичные представляющему интерес белку. Для получения выравнивания с внесенными в целях сравнения разрывами можно использовать Gapped BLAST, описанную в Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. В качестве альтернативы, для выполнения итеративного поиска, обнаруживающего отдаленные соответствия между молекулами (Id.), можно использовать PSI-Blast. Другим предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения последовательностей, является алгоритм Myers and Miller, CABIOS (1989). Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), которая является частью программного пакета GCG для выравнивания последовательностей. Дополнительные алгоритмы для анализа последовательностей известны в данной области техники и включают ADVANCE и ADAM, описанные в Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5; и FASTA, описанную в Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-8. В качестве альтернативы, выравнивание белковых последовательностей можно выполнять с использованием алгоритма CLUSTAL W, описанного в Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266: 383-402.

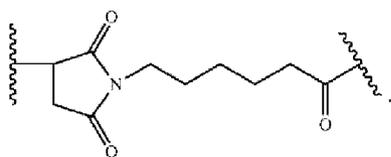
[0096] Аббревиатура «ММАЕ» относится к монометилауристатину Е.

[0097] Сокращения «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[0098] Аббревиатура «РАВ» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[0099] Аббревиатура «МС» относится к вставке малеимидокапроила:



[00100] сАС10-МС-vc-РАВ-ММАЕ относится к химерному антителу АС10, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер МС-vc-РАВ.

[00101] Конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» МС-vc-РАВ-ММАЕ относится к антителу против CD30, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер, содержащий дипептид валин-цитруллин и саморасщепляющийся спейсер РАВ, как показано в формуле (I) из патента США № 9211319.

Антитела

[00102] Известные в данной области техники мАт мыши против CD30 получали путем иммунизации мышей клеточными линиями болезни Ходжкина (HD) или очищенным антигеном CD30. АС10, первоначально названное С10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896 5906), отличается тем, что оно представляет собой мАт против CD30, которое было получено против NK-подобной линии клеток человека YT (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896 5906). Первоначально сигнальная активность этого мАт подтвердили за счет снижения экспрессии молекул CD28 и CD45 на клеточной

поверхности, повышения экспрессии CD25 на клеточной поверхности и индукцией гомотипической адгезии после связывания C10 с клетками YT. Последовательности антитела AC10 приведены в SEQ ID NO: 1-16 и таблице А ниже. См. также патент США № 7090843, включенный в настоящий документ посредством ссылки, в котором описано химерное антитело AC10.

[00103] Как правило, антитела согласно настоящему изобретению иммуноспецифично связывают CD30 и оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на злокачественные клетки при болезни Ходжкина и лимфоме из зрелых Т-клеток. Антитела согласно настоящему изобретению предпочтительно являются моноклональными и могут представлять собой полиспецифичные, гуманизированные или химерные антитела, антитела человека, одноцепочечные антитела, Fab-фрагменты, F(ab')-фрагменты, фрагменты, полученные при помощи библиотеки экспрессии Fab, и CD30-связывающие фрагменты любого из вышеуказанных соединений. В настоящем документе термин «антитело» относится к молекулам иммуноглобулинов и иммунологически активным фрагментам молекул иммуноглобулинов, т.е. молекулам, содержащим антигенсвязывающий сайт, иммуноспецифично связывающий CD30. Молекулы иммуноглобулинов согласно настоящему изобретению могут относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекул иммуноглобулинов.

[00104] В определенных вариантах реализации настоящего изобретения антитела представляют собой антигенсвязывающие фрагменты антител человека согласно настоящему изобретению и включают Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, дисульфид-связанные Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие V_L-или V_H-домен, но не ограничиваются ими. Антигенсвязывающие фрагменты антител, включая одноцепочечные антитела, могут содержать переменную область(и) отдельно или в комбинации со всей совокупностью или частью следующего: шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Также в описание включены антигенсвязывающие фрагменты, также содержащие любую комбинацию переменной области(ей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Предпочтительно антитела представляют собой антитело человека, мыши (например, мыши и крысы), осла, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюда, лошади или курицы. В настоящем документе антитела «человека» включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность иммуноглобулина человека, и включают антитела, выделенные из библиотек иммуноглобулинов человека, из В-клеток человека или животных, трансгенных по одному или более иммуноглобулинам человека, как описано ниже, например, в патенте США № 5939598, авторами которого являются Kucherlapati et al.

[00105] Антитела согласно настоящему изобретению могут быть моноспецифичными, биспецифичными, триспецифичными или мультиспецифичными. Мультиспецифичные антитела могут быть специфичными по отношению к разным эпитопам CD30 или могут быть специфичными по отношению как к CD30, так и к

гетерологичному белку. См., например, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; патенты США № 4474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

[00106] Антитела согласно настоящему изобретению можно описывать или указывать с точки зрения конкретных CDR, которые они содержат. В определенных вариантах реализации антитела согласно настоящему изобретению содержат одну или более CDR AC10. Настоящее изобретение охватывает антитело или его производное, содержащее переменный домен тяжелой или легкой цепи, причем указанный переменный домен содержит (а) набор из трех CDR, причем указанный набор CDR получен из моноклонального антитела AC10, и (b) набор из четырех каркасных областей, причем указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей моноклонального антитела AC10, и указанное антитело или его производное иммуноспецифично связывает CD30.

[00107] В конкретном варианте реализации настоящее изобретение охватывает антитело или его производное, содержащее переменный домен тяжелой цепи, причем указанный переменный домен содержит (а) набор из трех CDR, причем указанный набор CDR содержит SEQ ID NO: 4, 6 или 8, и (b) набор из четырех каркасных областей, причем указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей моноклонального антитела AC10, и указанное антитело или его производное иммуноспецифично связывает CD30.

[00108] В различных вариантах реализации настоящее изобретение охватывает антитело или его производное, содержащее переменный домен легкой цепи, причем указанный переменный домен содержит (а) набор из трех CDR, причем указанный набор CDR содержит SEQ ID NO: 12, 14 или 16, и (b) набор из четырех каркасных областей, причем указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей моноклонального антитела AC10, и указанное антитело или его производное иммуноспецифично связывает CD30.

[00109] Кроме того, антитела согласно настоящему изобретению также можно описывать или указывать с точки зрения их первичной структуры. Антитела, характеризующиеся по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 98% идентичностью (рассчитанной с использованием способов, известных в данной области техники и описанных в настоящем документе) переменным областям AC10, также включены в данное изобретение и предпочтительно содержат CDR из AC10. Антитела согласно настоящему изобретению также можно описывать или указывать с точки зрения сродства их связывания с CD30. Предпочтительные значения сродства связывания включают сродство связывания с константой диссоциации или K_d менее 5×10^{-2} М, 10^{-2} М, 5×10^{-3} М, 10^{-3} М, 5×10^{-4} М, 10^{-4} М, 5×10^{-5} М, 10^{-5} М, 5×10^{-6} М, 10^{-6} М, 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М,

5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М, 10^{-13} М, 5×10^{-14} М, 10^{-14} М, 5×10^{-15} М или 10^{-15} М.

[00110] Антитела также включают модифицированные производные, т.е. модифицированные посредством ковалентного присоединения молекулы любого типа к антителу таким образом, что ковалентное присоединение не мешает антителу связываться с CD30 или оказывать цитостатический или цитотоксический эффект на клетки при болезни Ходжкина. Например, но не в качестве ограничения, производные антител включают антитела, модифицированные, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пэгилирования, фосфорилирования, амидирования, присоединения известных защитных/блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т. д. Любые многочисленные химические модификации можно выполнить с использованием известных методик, включая специфичное химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д., но не ограничиваясь этим. Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

[00111] Антитела согласно настоящему изобретению можно получить любым подходящим способом, известным в данной области техники.

[00112] В настоящем изобретении, кроме того, предложены нуклеиновые кислоты, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую белок, включая белок согласно настоящему изобретению и его фрагменты, но не ограничиваясь этим. Нуклеиновые кислоты согласно настоящему изобретению предпочтительно кодируют одну или более из CDR антител, связывающихся с CD30 и оказывающих цитотоксический или цитостатический эффекты на клетки HD. Типичные нуклеиновые кислоты согласно настоящему изобретению содержат SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:15. Нуклеиновые кислоты переменных областей согласно настоящему изобретению содержат SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 9. (См. Таблицу А).

ТАБЛИЦА А

МОЛЕКУЛА	НУКЛЕОТИД ИЛИ АМИНОКИСЛОТА	SEQ ID NO
Вариабельная область тяжелой цепи AC10	Нуклеотид	1
Вариабельная область тяжелой цепи AC10	Аминокислота	2
CDR1 тяжелой цепи AC10 (H1)	Нуклеотид	3
CDR1 тяжелой цепи AC10 (H1)	Аминокислота	4
CDR2 тяжелой цепи AC10 (H2)	Нуклеотид	5
CDR2 тяжелой цепи AC10 (H2)	Аминокислота	6

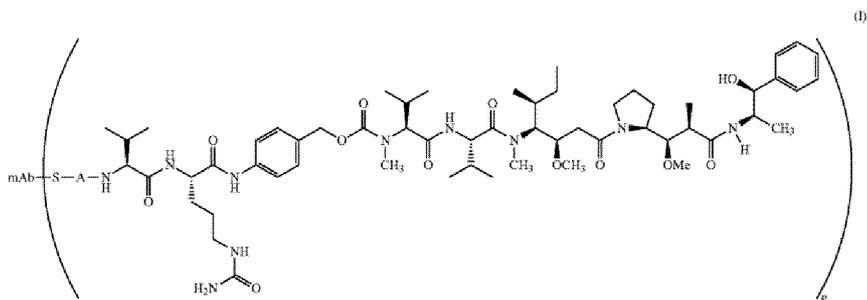
CDR3 тяжелой цепи AC10 (H3)	Нуклеотид	7
CDR3 тяжелой цепи AC10 (H3)	Аминокислота	8
Вариабельная область легкой цепи AC10	Нуклеотид	9
Вариабельная область легкой цепи AC10	Аминокислота	10
CDR1 легкой цепи AC10 (L1)	Нуклеотид	11
CDR1 легкой цепи AC10 (L1)	Аминокислота	12
CDR2 легкой цепи AC10 (L2)	Нуклеотид	13
CDR2 легкой цепи AC10 (L2)	Аминокислота	14
CDR3 легкой цепи AC10 (L3)	Нуклеотид	15
CDR3 легкой цепи AC10 (L3)	Аминокислота	16

[00113] В различных вариантах реализации антитело представляет собой антитело IgG, например, антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, предпочтительно антитело IgG1.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство

[00114] В настоящем документе рассматривается применение конъюгатов антитело-лекарственное средство, содержащих антитело против CD30, ковалентно связанное с MMAE через линкер vc-PAВ. Конъюгаты антитело-лекарственное средство доставляют субъекту в виде фармацевтической композиции. Конъюгаты «антитело против CD30-лекарственное средство» описаны в патенте США № 9211319, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

[00115] В различных вариантах реализации конъюгаты «антитело против CD30-лекарственное средство» согласно настоящему изобретению характеризуются формулой:



[00116] или его фармацевтически приемлемая соль; где: mAb представляет собой антитело против CD30, S представляет собой атом серы в антителе, A представляет собой единицу вставки, p равно от приблизительно 3 до приблизительно 5.

[00117] Содержание лекарственного средства представлено p, средним количеством молекул лекарственного средства на антитело в фармацевтической композиции. Например, если p равно приблизительно 4, среднее содержание лекарственного средства с учетом всех антител, присутствующих в фармацевтической композиции, составляет приблизительно 4. P находится в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 5, более предпочтительно от приблизительно 3,6 до приблизительно 4,4, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 до приблизительно 4,2. P может равняться приблизительно 3, приблизительно 4 или приблизительно 5. Среднее количество лекарственного средства на антитело при составлении смеси для реакций конъюгации можно охарактеризовать обычными способами, например, масс-спектрометрией, твердофазным ИФА и ВЭЖХ. Также можно определить количественное распределение конъюгатов антитело-лекарственное средство в пересчете на P. В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных конъюгатов

антитело-лекарственное средство, где r равно определенному значению для конъюгатов антитело-лекарственное средство с другим содержанием лекарственного средства, можно выполнить с помощью таких способов, как обращенно-фазовая ВЭЖХ или электрофорез.

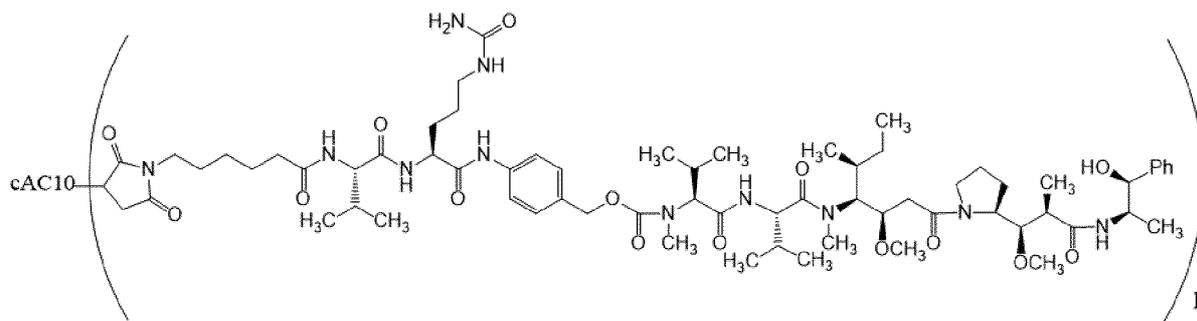
[00118] Единица вставки (А) способна связывать единицу антитела с аминокислотной единицей валин-цитруллин через сульфгидрильную группу антитела. Сульфгидрильные группы можно получать, например, путем восстановления межцепочечных дисульфидных связей антитела против CD30. Например, единица вставки может быть связана с антителом через атомы серы, образующиеся при восстановлении межцепочечных дисульфидных связей антитела. В некоторых вариантах реализации единицы вставок связаны с антителом исключительно через атомы серы, образующиеся при восстановлении межцепочечных дисульфидных связей антитела. В некоторых вариантах реализации сульфгидрильные группы можно получать при помощи реакции аминокислоты лизина в составе антитела против CD30 с 2-иминотиолом (реагентом Трота) или другими реагентами, генерирующими сульфгидрильную группу. В определенных вариантах реализации антитело против CD30 представляет собой рекомбинантное антитело, и его конструкция несет один или более остатков лизина. В некоторых других вариантах реализации конструкция рекомбинантного антитела против CD30 несет дополнительные сульфгидрильные группы, например, дополнительные остатки цистеина.

[00119] Синтез и структура MMAE описаны в патенте США № 6884869, включенном в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей. Синтез и структура типичных единиц вставок и способы получения конъюгатов антитело-лекарственное средство описаны, например, в публикациях США № 2006/0074008 и 2009/0010945, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00120] Типичные единицы вставок описаны в квадратных скобках формул IIIa и IIIb из патента США 9211319 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00121] В различных вариантах реализации конъюгат антитело-лекарственное средство содержит монометилауристатин E и расщепляемый протеазой линкер. Предполагается, что расщепляемый протеазой линкер состоит из тиол-реакционноспособного спейсера и дипептида. В различных вариантах реализации расщепляемый протеазой линкер состоит из тиол-реакционноспособного малеимидакапроильного спейсера, дипептида валин-цитруллин и п-аминобензилкарбонильного спейсера.

[00122] В предпочтительном варианте реализации конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб-ведотин, конъюгат антитело-лекарственное средство со структурой:



[00123] Brentуксимаб-ведотин представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство против CD30, состоящий из трех компонентов: (i) химерного антитела IgG1 сAC10, специфичного по отношению к CD30 человека, (ii) разрушающего микротрубочки агента MMAE и (iii) расщепляемого протеазой линкера, ковалентно присоединяющего MMAE к сAC10. Отношение лекарственное средство-антитело или содержание лекарственного средства представлено показателем «р» в структуре брентуксимаба-ведотина и находится в диапазоне целочисленных значений от 1 до 8. Среднее содержание брентуксимаба-ведотина в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4.

Способы применения

[00124] В настоящем документе предложены улучшенные способы введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» субъекту, страдающему лимфомой из зрелых Т-клеток. В настоящем документе описаны способы ослабления нежелательных явлений у субъекта, страдающего лимфомой из зрелых Т-клеток, во время применения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно в комбинации со схемой химиотерапии. В различных вариантах реализации схема химиотерапии по существу состоит из циклофосфида, доксорубина и/или преднизона, предпочтительно в виде терапии А+СНР.

[00125] Дополнительные химиотерапевтические агенты описаны в следующей таблице, их можно применять по отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами, которые, в свою очередь, также можно вводить в комбинации с конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство».

Химиотерапевтические агенты

<u>Алкилирующие агенты</u>	<u>Продукты естественного происхождения</u>
<u>Аналоги азотистого иприта</u>	<u>Антимитотические лекарственные средства</u>
мехлорэтамин	<u>Таксаны</u>
циклофосфамид	паклитаксел
ифосфамид	Алкалоиды барвинка
мелфалан	винбластин (VLB)
хлорамбуцил	винкристин
<u>Производные нитрозомочевины</u>	виндезин
кармустин (BCNU)	винорелбин
ломустин (CCNU)	Таксотер® (доцетаксел)
семусти́н (метил-CCNU)	эстраму́стин
<u>Этиленамин/метилмеламин</u>	эстраму́стина фосфат

<p>триэтиленмеламин (ТЕМ) триэтилентиофосфорамид (тиотепа) гексаметилмеламин (НММ, алтретамин) <u>Алкилсульфонаты</u> бусульфан <u>Триазины</u> дакарбазин (DTIC) <u>Антиметаболиты</u> <u>Аналоги фолиевой кислоты</u> метотрексат Триметрексат Пеметрексед (антиметаболит фолата, действующий на несколько мишеней) <u>Аналоги пиримидина</u> 5-фторурацил фтордезоксисуридин гемцитабин цитозинарабинозид (АгаС, цитарабин) 5-азацитидин 2,2'-дифтордезоксцитидин <u>Аналоги пурина</u> 6-меркаптопурин 6-тиогуанин азатиоприн 2'-дезоксикоформицин (пентостатин) эритрогидроксинаденин (EHNA) флударабина фосфат 2-хлордезоксаденозин (кладрибин, 2-CdA) <u>Ингибиторы топоизомеразы I типа</u> камптотецин топотекан иринотекан <u>Модификаторы биологического ответа</u> Г-КСФ ГМ-КСФ <u>Агенты дифференцировки</u> производные ретиноевой кислоты <u>Гормоны и антагонисты</u> <u>Адреностероиды/антагонисты</u> кальцитонин преднизон и его эквиваленты дексаметазон аминоглутетимид <u>Прогестины</u> капроат гидроксипрогестерона ацетат медроксипрогестерона</p>	<p><u>Эпиподофиллотоксины</u> этопозид тенипозид <u>Антибиотики</u> актиномицин D дауномицин (рубидомицин) доксорубицин (адриамицин) митоксантрон идаруцибин эпирубицин валрубицин блеомицин спликомицин (митрамицин) митомицин C дактиномицин афидиколин <u>Ферменты</u> L-аспарагиназа L-аргиназа <u>Радиосенсибилизирующие средства</u> метронидазол мизонидазол десметилмизонидазол пимонидазол этанидазол ниморазол RSU 1069 EO9 RB 6145 SR4233 никотинамид 5-бромдезоксисуридин 5-иоддезоксисуридин бромдезоксцитидин <u>Прочие агенты</u> бисфосфонаты <u>Ингибитор RANKL</u> деносуаб <u>Координационные комплексы платины</u> цисплатин карбоплатин оксалиплатин антрацендион митоксантрон <u>Замещенная мочевины</u> гидроксимочевина <u>Производные метилгидразина</u> N-метилгидразин (MН) прокарбазин <u>Супрессор коры надпочечников</u> митотан (o, p'-DDD) аминоглутетимид</p>
--	--

ацетат мегестрола <u>Эстрогены</u> диэтилстилбэстрол этинилэстрадиол/эквиваленты <u>Антиэстроген</u> тамоксифен <u>Андрогены</u> пропионат тестостерона флуоксиместерон/эквиваленты <u>Антиандрогены</u> флутамид аналоги рилизинг- гормона гонадотропина лейпролид <u>Нестероидные антиандрогены</u> флутамид Ингибиторы гистондеацетилазы Вориностат Ромидепсин	<u>Цитокины</u> интерферон (α , β , γ) интерлейкин-2 <u>Фотосенсибилизирующие средства</u> производные гематопорфирина Фотофрин® производные бензопорфирина Нреб этиопорфирин олова (SnET2) феоборид-а бактериохлорофилл-а нафталоцианины фталоцианины фталоцианины цинка <u>Излучение</u> Рентгеновское излучение ультрафиолетовое излучение гамма-излучение излучение в видимой области спектра инфракрасное излучение микроволновое излучение
--	---

[00126] Лимфома из зрелых Т-клеток (MTCL) относится к гематологическому злокачественному новообразованию, экспрессирующему антиген CD30. Антиген CD30 экспрессируется в большом количестве на опухолевых клетках избранных лимфом и лейкозов, включая периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), образования PTCL, обычно проявляющиеся в виде вовлечения узлов, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, анапластические крупноклеточные лимфомы, периферическую Т-клеточную лимфому без дополнительных уточнений, подкожную панникулит-подобную Т-клеточную лимфому, ALK-положительную sALCL с показателем IPI, большим или равным 2, ALK-отрицательную sALCL, PTCL-NOS, AITL, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL; только острого и лимфомного типа; новообразования должны быть положительны по вирусу Т-клеточного лейкоза человека 1), гамма-дельта-Т-клеточную лимфому печени и селезенки, кишечную Т-клеточную лимфому по типу энтеропатии и внеузловую Т-клеточную лимфому назального типа.

[00127] В любом из аспектов или вариантов реализации, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения субъекта, которому недавно поставлен диагноз и который ранее не получал лечения лимфомы из зрелых Т-клеток, или субъекта, у которого возник рецидив.

[00128] В различных вариантах реализации, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения субъекта, которому недавно поставлен диагноз и/или который ранее не получал лечения периферической Т-клеточной лимфомы, или субъекта, ранее получавшего лечение периферической Т-клеточной лимфомы, но испытавшего рецидив, или субъекта с рефрактерной PTCL. В различных вариантах реализации периферическая Т-клеточная лимфома представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому

(AITL), периферическую Т-клеточную лимфому без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией (EATL), и Т-клеточную лимфому печени и селезенки.

[00129] В различных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта с недавно диагностированной лимфомой из зрелых Т-клеток, включающий введение эффективного количества комбинированной терапии, включающей брентуксимаб-ведотин в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР-терапией), причем брентуксимаб-ведотин вводят в дозе 1,8 мг/кг, циклофосфид вводят в дозе 750 мг/м², доксорубин вводят в дозе 50 мг/м², а преднизон вводят в дозе 100 мг в 1-5 сутки 21-суточного цикла. Способы, описанные в настоящем документе, дополнительно обеспечивают выживаемость без прогрессирования (ВБП) у субъекта после терапии, сохраняющуюся в течение более 6 месяцев или 1 года. В различных вариантах реализации выживаемость без прогрессирования (ВБП) субъекта после терапии сохраняется в течение приблизительно 2 лет. В некоторых вариантах реализации после четырех-шести циклов терапии А+СНР субъект характеризуется балльным показателем по шкале Довиль, равным 3 балла или менее, или 2 балла или менее.

[00130] *Периферическая невропатия*

[00131] Периферическая невропатия развивается в результате повреждения периферической нервной системы во время лечения конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство». Симптомы включают онемение или пощипывание, ощущения покалывания (парестезии) и мышечную слабость. Повреждение двигательного нерва чаще всего ассоциировано с мышечной слабостью.

[00132] В настоящем документе предложен способ лечения субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, демонстрирующего периферическую невропатию 2 или более высокой степени тяжести после начала введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», например, брентуксимаба-ведотина, в дозе 1,8 мг/кг или более, включающий введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг. В различных вариантах реализации при проявлении невропатии 3 степени тяжести у субъекта введение лекарственного конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», например, брентуксимаба-ведотина, приостанавливают до снижения периферической невропатии до 2 или более низкой степени тяжести, а затем вводят 0,9-1,2 мг/кг конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство». В различных вариантах реализации терапия дополнительно включает химиотерапию, состоящую по существу из циклофосфида (С), доксорубина (Н) и преднизона (Р), в качестве комбинированной терапии.

[00133] В различных вариантах реализации при проявлении невропатии 3 степени тяжести у субъекта вводимую дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» снижают, необязательно до 0,9-1,2 мг/кг, до ослабления периферической невропатии до 2 или более низкой степени тяжести, а затем вводят конъюгат «антитело

против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг или поддерживают эту дозу. В некоторых вариантах реализации вводят уменьшенную дозу 0,9-1,2 мг/кг до максимальной дозы 120 мг каждые 2 недели или 3 недели.

[00134] В определенных вариантах реализации субъект демонстрирует периферическую невропатию 2 или 3 степени тяжести после начала введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг, необязательно в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида (С), доксорубина (Н) и преднизона (Р), в качестве комбинированной терапии.

[00135] В определенных вариантах реализации дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» увеличивают до 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг после ослабления периферической невропатии 2 или 3 степени тяжести до 1 или более низкой степени тяжести, причем введение необязательно осуществляют в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида (С), доксорубина (Н) и преднизона (Р), в качестве комбинированной терапии. В различных вариантах реализации при периферической невропатии 2 или более низкой степени или 1 или более низкой степени возобновляют лечение конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,2 мг/кг каждые две недели, до максимальной дозы 120 мг каждые 2 недели.

[00136] Способы измерения невропатии известны в данной области техники, и лечащий врач использует их для мониторинга и диагностики невропатии у субъекта, получающего терапию конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство». Например, критерии общей токсичности Национального информационного онкологического центра (NCIC-CTC) описывают PN 1 степени тяжести, характеризующуюся легкой парестезией и/или невозможностью сгибания глубоких сухожилий; PN 2 степени тяжести, характеризующуюся слабой или умеренной объективной потерей чувствительности и/или умеренными парестезиями; PN 3 степени тяжести, характеризующуюся потерей чувствительности и/или парестезиями, мешающими функционированию организма. PN 4 степени тяжести характеризуется параличом.

[00137] В различных вариантах реализации при введении конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг с комбинированной терапией СНР указанную комбинированную терапию применяют каждые три недели. Например, комбинированную терапию применяют в 1 сутки 21-суточного цикла.

[00138] В различных вариантах реализации конъюгат антитело-лекарственное средство+комбинированную терапию СНР применяют в течение не более чем восьми циклов, например, в течение 4-8 циклов или в течение 4, 5, 6, 7 или 8 циклов. Однокомпонентную терапию необязательно можно применять после завершения комбинированной терапии, в течение 8-10 циклов или, в соответствующих случаях, дополнительного количества циклов, в общей сложности 16 циклов.

[00139] Предполагается, что комбинированная терапия может также включать введение винкристина (например, онковина).

[00140] Предполагается, что терапию, например, ADC или комбинированную терапию, применяют до тех пор, пока ПЭТ-сканирование не определит отсутствие опухоли или ее прогрессирование. Если после завершения лечения, например, 6-8 циклов, ПЭТ-сканирование все еще демонстрирует наличие опухоли, лечащий врач может при необходимости повторить курс лечения до тех пор, пока ПЭТ-сканирование не даст отрицательный результат или не продемонстрирует замедление или отсутствие прогрессирования опухоли. Повторные циклы можно начать после перерыва или через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более недель после начального лечения с использованием указанной терапии.

[00141] В различных вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство», например, брентуксимаб-ведотин, вводят при помощи внутривенного вливания в течение 30 минут. В некоторых вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» применяют в дозе от 1,8 мг/кг до максимальной дозы 180 мг в течение трех недель в комбинации с СНР-терапией.

[00142] Данное лечение полезно для лечения периферической моторной невропатии или периферической сенсорной невропатии. Данное лечение уменьшает один или более симптомов периферической невропатии, включая, но не ограничиваясь этим, парестезию, гипестезию, полиневропатию, мышечную слабость и демиелинизирующую полиневропатию.

[00143] В различных вариантах реализации введение дозы конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» откладывают на одну или две недели при появлении периферической невропатии, и продолжают терапию после разрешения невропатии или достижения 2 или более низкой степени тяжести, или 1 или более низкой степени тяжести.

[00144] *Нейтропения*

[00145] Нейтропения является распространенным побочным эффектом схем химиотерапии и является результатом истощения нейтрофилов в крови у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. Нейтропения также наблюдается при лечении брентуксимабом-ведотином. Нейтропения, как правило, диагностируется на основании уровня нейтрофилов в крови. Например, нейтропения 3 степени тяжести относится к абсолютному количеству нейтрофилов в крови [АКН] $<1,0 \times 10^9/\text{л}$; нейтропения 4-й степени тяжести относится к абсолютному количеству нейтрофилов в крови [АКН] $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, фебрильная нейтропения относится к нейтропении с лихорадкой, у субъекта, имеющего температуру в ротовой полости $\geq 38,3^\circ \text{C}$ или $\geq 38,0^\circ \text{C}$ в течение >1 часа однократно, с нейтропенией 3/4 степени тяжести.

[00146] В настоящем документе предполагается, что субъекты, получающие конъюгат антитело против CD30-лекарственное вещество, например, брентуксимаб-ведотин, или конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации с химиотерапией, например, комбинированной терапией СНР, профилактически получают факторы, стимулирующие гранулопоэз, например, в качестве профилактики первой линии

в начале или при первом применении терапии, например, ADC или комбинированной терапии. Типичные факторы, стимулирующие гранулопоэз, включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), производные Г-КСФ или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Коммерчески доступными препаратами Г-КСФ, предназначенным для применения в настоящем документе, являются филграстим (NEUPOGEN®) и пэгфилграстим (NEULASTA®). Коммерчески доступный ГМ-КСФ доступен под названием сарграмостим (LEUKINE®).

[00147] В настоящем документе предложен способ лечения лимфомы из зрелых Т-клеток у субъекта, включающий применение терапии, содержащей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство», причем терапия необязательно дополнительно включает химиотерапию, состоящую по существу из циклофосфида (С), доксорубицина (Н) и преднизона (Р), в качестве комбинированной терапии и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в течение 1-7 суток после начала терапии, например, ADC или комбинированной терапии. В дополнительных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в течение 1-5 суток после начала терапии, например, с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство или комбинированной терапии. В некоторых вариантах реализации указанный способ представляет собой способ ослабления нежелательных явлений, ассоциированных с введением конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство», например, нейтропении, фебрильной нейтропении, частоты возникновения инфекций, лихорадки, желудочно-кишечных расстройств, например, запора, рвоты, диареи, стоматита, боли в животе, расстройств нервной системы, например, периферической сенсорной невропатии, периферической моторной невропатии, расстройств скелетно-мышечной системы, например, боли в костях, боли в спине, респираторных расстройств, например, одышки, и других нежелательных явлений, например, потери веса, повышенной активности аланинаминотрансферазы, снижения аппетита и/или бессонницы. В некоторых вариантах реализации указанный способ представляет собой способ ослабления нейтропении и/или фебрильной нейтропении, и/или частоты возникновения инфекций, ассоциированных с введением конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство».

[00148] Кроме того, предложен способ снижения частоты возникновения инфекций у субъекта, получающего терапию, включающую конъюгат антитела против CD30-лекарственное средство, необязательно дополнительно включающую химиотерапию, состоящую по существу из циклофосфида (С), доксорубицина (Н) и преднизона (Р), включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, в количестве, эффективно снижающем частоту возникновения инфекций, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 по 7 сутки после начала терапии. Фактор, стимулирующий гранулопоэз, также можно вводить с 1 по 5 сутки после начала терапии.

[00149] Кроме того, рассматривается способ снижения частоты возникновения нейтропении и/или фебрильной нейтропении у субъекта, получающего терапию,

включающую конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство», необязательно с комбинированной терапией, включающей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида (С), доксорубина (Н) и преднизона (Р), включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем стимулирующий фактор вводят с 1 по 7 сутки после начала терапии, необязательно с 1 по 5 сутки после начала терапии.

[00150] Кроме того, рассматривается способ, при котором фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 по 7 сутки после второго или последующего применения терапии, например, ADC или комбинированной терапии. В некоторых вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 или 2 суток до 5 суток после второго или последующего применения терапии.

[00151] В различных вариантах реализации субъект ранее не получал терапию конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство». В различных вариантах реализации субъект не испытывал нейтропении 3-4 степени тяжести, ассоциированной с лечением, после введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство».

[00152] Предполагается, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Предполагается, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или не является Г-КСФ пролонгированного действия.

[00153] В различных вариантах реализации, когда стимулирующий фактор не является Г-КСФ пролонгированного действия, например, филграстим, его можно вводить начиная с 1 по 7 сутки, с 1 по 5 сутки или с 1 по 3 сутки после начала терапии, например, в суточных дозах. В некоторых вариантах реализации Г-КСФ вводят на 2, 3, 4, 5, 6 и/или 7 сутки после начала терапии с использованием конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» или комбинированной терапии. В различных вариантах реализации филграстим вводят в дозе от 5 мкг/кг/сутки до 10 мкг/кг/сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток.

[00154] Пэгфилграстим представляет собой пэгилированную форму филграстима пролонгированного действия, характеризующуюся более длительным периодом полувыведения *in vivo*. В различных вариантах реализации пэгфилграстим вводят в количестве 6 мг/дозу с 1 по 5 сутки после лечения конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство» или, необязательно, после терапии А+СНР. В некоторых вариантах реализации Г-КСФ вводят в виде однократной или многократной дозы в тот же день, на 1, 2, 3 или 5 сутки после начала терапии.

[00155] В различных вариантах реализации, когда лимфома представляет собой периферическую Т-клеточную лимфому, фактор, стимулирующий гранулопоэз, можно вводить с 1 по 8 сутки после введения конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство».

[00156] В различных вариантах реализации фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят внутривенно или подкожно. Предполагается, что фактор, стимулирующий

гранулопоз, вводят в виде однократной дозы или многократных доз, например, в виде многократных суточных доз.

[00157] Предполагается, что субъекту, получающему фактор, стимулирующий гранулопоз, и конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» или комбинированную терапию, также можно вводить антибиотик для решения проблем, связанных с фебрильной нейтропенией и/или инфекцией. Типичные рассматриваемые антибиотики включают антибиотики, известные в данной области техники, например, цефалоспорин, сульфаметоксазол - триметоприм, ACYCOLOVIR®, FLUCANAZOLE® или INTRACONAZOLE®.

[00158] В различных вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» или комбинированную терапию применяют каждые 3 недели, например, в 1 сутки 21-суточного цикла. В различных вариантах реализации, когда конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» вводят каждые 3 недели, схема дополнительно включает применение химиотерапии, состоящей по существу из циклофосфида (С), доксорубина (Н) и преднизона (Р), в качестве комбинированной терапии, в тот же день, что и терапии на основе антитела против CD30.

[00159] В различных вариантах реализации конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» вводят каждые 2 недели при снижении дозы из-за нежелательного явления.

[00160] В различных вариантах реализации лимфома из зрелых Т-клеток выбрана из группы, состоящей из периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), образований PTCL, как правило, проявляющихся в виде вовлечения узлов, ангиоиммунобластомной Т-клеточной лимфомы, анапластических крупноклеточных лимфом, периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений, подкожной панникулит-подобной Т-клеточной лимфомы, гамма-дельта-Т-клеточной лимфомы печени и селезенки, кишечной Т-клеточной лимфомы по типу энтеропатии и внеузловой Т-клеточной лимфомы назального типа.

[00161] Кроме того, предполагается, что после завершения терапии конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство», описанным в настоящем документе, необязательно в комбинации со схемой химиотерапии, субъект может получать дополнительное лечение для устранения одного или более симптомов рака, который остается в конце лечения или может быть устойчив к терапии, описанной в настоящем документе. Такие способы лечения включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, протонную терапию, трансплантацию стволовых клеток и/или дополнительные химиотерапевтические схемы, но не ограничиваются ими.

[00162] *Составы*

[00163] Для введения конъюгатов антитело-лекарственное средство можно использовать различные системы доставки. В некоторых предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения введение соединения конъюгата антитело-лекарственное средство осуществляют путем внутривенного вливания. В некоторых

вариантах реализации введение осуществляют путем внутривенного вливания в течение 30 минут, 1 часа или двух часов.

[00164] Соединение конъюгата антитело-лекарственное средство можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей один или более из фармацевтически совместимых ингредиентов. Например, фармацевтическая композиция, как правило, содержит один или более из фармацевтически приемлемых носителей, например, носителей на водной основе (например, стерильных жидкостей). Вода является более типичным носителем при внутривенном введении фармацевтической композиции.

[00165] При желании композиция также может содержать, например, соли физиологического раствора, буферы, соли, неионогенные детергенты и/или углеводы. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences», E. W. Martin. Составы соответствуют способу применения.

[00166] В настоящем изобретении предложены, например, фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество конъюгата антитело-лекарственное средство, буферный агент, необязательно криопротектор, необязательно наполнитель, необязательно соль и необязательно поверхностно-активное вещество. В композицию можно добавлять дополнительные агенты. Один агент может выполнять несколько функций. Например, углевод, например, трегалоза, может действовать как в качестве криопротектора, так и в качестве наполнителя. В соответствии с настоящим изобретением можно применять любые подходящие фармацевтически приемлемые буферные агенты, поверхностно-активные вещества, криопротекторы и наполнители.

[00167] В дополнение к способам лечения рака, экспрессирующего CD30, в настоящем изобретении предложены составы конъюгата антитело-лекарственное средство, включая составы конъюгата лекарственного средства, подвергавшиеся лиофилизации или другим способам сохранения белка, а также составы антитело-лекарственное средство, не подвергавшиеся лиофилизации.

[00168] В некоторых вариантах реализации состав конъюгата антитело-лекарственное средство содержит (i) приблизительно 1-25 мг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 10 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство или приблизительно 5 мг/мл (например, конъюгата антитело-лекарственное средство формулы I или его фармацевтически приемлемой соли), (ii) приблизительно 5-50 мМ, предпочтительно от приблизительно 10 мМ до приблизительно 25 мМ буфера, выбранного из цитратного, фосфатного или гистидинового буфера или их комбинаций, предпочтительно цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от приблизительно 3% до приблизительно 10% сахарозы или трегалозы или их комбинаций, (iv) необязательно от приблизительно 0,05 до 2 мг/мл поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80 или их комбинаций; и (v) воду, причем pH композиции составляет от приблизительно 5,3 до приблизительно 7, предпочтительно приблизительно 6,6.

[00169] В некоторых вариантах реализации состав конъюгата антитело-

лекарственное средство содержит приблизительно 1-25 мг/мл, от приблизительно 3 до приблизительно 10 мг/мл, предпочтительно приблизительно 5 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство, (ii) от приблизительно 10 мМ до приблизительно 25 мМ буфера, выбранного из цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от приблизительно 3% до приблизительно 7% трегалозы или сахарозы или их комбинаций, необязательно (iv) от приблизительно 0,05 до приблизительно 1 мг/мл поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80, и (v) воду, причем рН композиции составляет от приблизительно 5,3 до приблизительно 7, предпочтительно приблизительно 6,6.

[00170] В некоторых вариантах реализации состав конъюгата антитело-лекарственное средство содержит приблизительно 5 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство, (ii) от приблизительно 10 мМ до приблизительно 25 мМ буфера, выбранного из цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от приблизительно 3% до приблизительно 7% трегалозы, необязательно (iv) от приблизительно 0,05 до приблизительно 1 мг/мл поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80, и (v) воду, причем рН композиции составляет от приблизительно 5,3 до приблизительно 7, предпочтительно приблизительно 6,6.

[00171] Любой из составов, описанных выше, можно хранить в жидкой или замороженной форме и можно необязательно подвергать консервации. В некоторых вариантах реализации вышеописанные составы лиофилизируют, т.е. подвергают лиофилизации. В некоторых вариантах реализации вышеописанные составы подвергают консервации, например, лиофилизации, и затем восстанавливают с использованием подходящей жидкости, например, воды. Под термином «лиофилизируемая» подразумевается, что композицию подвергали сублимационной сушке в вакууме. Лиофилизация обычно достигается путем замораживания конкретного состава, так что растворенные вещества отделяются от растворителя(ей). Затем растворитель удаляют путем сублимации (т.е. первичной сушки), а затем путем десорбции (т.е. вторичной сушки).

[00172] Составы согласно настоящему изобретению можно использовать со способами, описанными в настоящем документе, или с другими способами лечения заболевания. Составы конъюгата антитело-лекарственное средство можно дополнительно разбавлять перед введением субъекту. В некоторых вариантах реализации составы разбавляют физиологическим раствором и хранят в пакетах для в/в введения или шприцах до введения субъекту. Соответственно, в некоторых вариантах реализации способы лечения лимфомы из зрелых Т-клеток у субъекта будут включать еженедельное введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы фармацевтической композиции, содержащей конъюгаты антитело-лекарственное средство формулы I, при этом вводимая доза конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет от приблизительно 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг массы тела субъекта до 0,9 мг/кг массы тела субъекта, и фармацевтическую

композицию вводят в течение по меньшей мере трех недель, причем конъюгаты лекарственное средство-антитело перед введением субъекту находились в составе, содержащем (i) приблизительно 1-25 мг/мл, предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 10 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство, (ii) приблизительно 5-50 мМ, предпочтительно от приблизительно 10 мМ до приблизительно 25 мМ буфера, выбранного из цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от приблизительно 3% до приблизительно 10% сахарозы или трегалозы или их комбинаций, (iv) необязательно от приблизительно 0,05 до 2 мг/мл поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80 или их комбинаций; и (v) воду, причем рН композиции составляет от приблизительно 5,3 до приблизительно 7, предпочтительно приблизительно 6,6.

[00173] Составы химиотерапевтических средств, предполагаемых для применения в настоящем документе, включая циклофосфамид, доксорубин и преднизон, предложены в том виде, в котором их обычно применяют при лечении онкологических заболеваний. Например, циклофосфамид, доксорубин и преднизон доступны для приобретения и утверждены FDA США и другими нормативно-правовыми агентствами для применения при лечении пациентов с различными типами рака. Винкристин доступен для приобретения и утвержден FDA США и другими нормативно-правовыми агентствами для применения у пациентов с различными типами рака.

[00174] Введение исследуемого лекарственного средства следует выполнять в соответствии со стандартом учреждения. Дозы должны быть основаны на исходном росте и весе пациента (до введения в 1 сутки 1 цикла) или должны соответствовать стандартам учреждения в центре. Винкристин обычно вводят посредством внутривенного струйного введения и назначают в 1 сутки каждого 21-дневного цикла. Дозы должны быть основаны на исходном росте и весе пациента (до введения в 1 сутки 1 цикла) или должны соответствовать стандартам учреждения в центре.

[00175] В настоящем изобретении также предложены наборы для лечения лимфомы из зрелых Т-клеток. Набор может содержать (а) контейнер, содержащий конъюгат антитело-лекарственное средство и, необязательно, контейнеры, содержащие один или более из циклофосфамида, доксорубина и/или преднизона. Такие наборы при желании могут дополнительно содержать один или более из различных компонентов обычных фармацевтических наборов, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что очевидно для специалистов в данной области техники. В набор также можно включать печатные инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, указания по применению и/или указания по смешиванию компонентов.

Примеры

[00176] Клиническую безопасность и активность брентуксимаба-ведотина, вводимого последовательно и одновременно с многокомпонентной химиотерапией, предварительно оценивали в исследовании 1 фазы у пациентов с недавно

диагностированными CD30-положительными новообразованиями из зрелых Т- и НК-клеток, включая sALCL (исследование SGN35-011). Это исследование 1 фазы выполнено для определения безопасности и активности последовательных и комбинированных подходов к лечению первой линии с применением брентуксимаба-ведотина с химиотерапией согласно схеме СНОР или СНР. Максимальная переносимая доза брентуксимаба-ведотина составляла 1,8 мг/кг при одновременном введении с СНР. В ходе промежуточного анализа в данном исследовании (данные представлены на форуме T-Cell Lymphoma Forum 2012) 20 пациентов в этом исследовании получали брентуксимаб-ведотин в дозе 1,2 или 1,8 мг/кг одновременно с СНР в течение 6 циклов с последующим продолжением приема брентуксимаба-ведотина каждые 3 недели в течение до 10 дополнительных циклов для пациентов, реагирующих на лечение. Наиболее распространенными нежелательными явлениями являлись тошнота, усталость и периферическая сенсорная невропатия. 5 из 5 пациентов, прошедших оценку после 6 циклов брентуксимаба-ведотина в комбинации с СНР, достигли ПР.

[00177] Учитывая результаты лечения с применением брентуксимаба-ведотина в условиях рецидива и рефрактерного заболевания и его продемонстрированную безопасность в комбинации с СНР в исследовании I фазы, предполагается, что подход к лечению взрослых пациентов, включающий применение брентуксимаба ведотина в составе многокомпонентной индукционной терапии первой линии, может оказать благоприятное влияние на показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Кроме того, целесообразно выполнить оценку замены винкристина на брентуксимаб-ведотин из-за ранее наблюдавшейся активности. Замена неспецифичного разрушающего микротрубочки агента на ADC против CD30, обеспечивающий доставку мощного разрушающего микротрубочки агента, позволяет избежать потенциальной перекрывающейся токсичности в виде периферической невропатии, которая присуща доставке обоих агентов в составе одинаковой схемы.

[00178] Ниже описано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование 3 фазы с целью оценки эффективности и безопасности включения брентуксимаба-ведотина в лечение пациентов с недавно диагностированными CD30-положительными лимфомами из зрелых Т-клеток в качестве терапии первой линии.

[00179] Основной конечный показатель данного исследования, ВБП, представляет собой один из конечных показателей, рекомендованных FDA (руководство FDA для данной области «Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics») и ЕМА («Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man», СРМР/ЕWР/205/95/ред.3/попр.2) для утверждения противораковых лекарственных средств. ВБП, определяемая как время от рандомизации до объективного прогрессирования опухоли или смерти, непосредственно отражает рост опухоли, ее можно оценивать до определения благоприятного влияния на выживаемость. Кроме того, поскольку ВБП включает в себя смертность от любой причины, она может представлять

собой аналог общей выживаемости - второстепенного конечного показателя данного исследования. Дополнительным преимуществом ВВП является то, что ее определение не искажает последующая терапия. В данном исследовании лучевая терапия после лечения, химиотерапия после лечения с целью мобилизации стволовых клеток периферической крови или консолидационная аутологичная или аллогенная SCT не рассматриваются в качестве последующих новых противоопухолевых способов лечения, поскольку их не назначали для лечения прогрессирующего заболевания.

[00180] Для оценки прогрессирования использовали стандартизированные критерии (Cheson 2007). Для обеспечения беспристрастного применения этих критериев все визуализационные исследования, выполняемые для подтверждения статуса заболевания и оценки прогрессирования во время исследования, отправляли в независимую стороннюю лабораторию визуализации для слепой экспертизы, и прогрессирование у всех пациентов оценивали в соответствии с одним и тем же графиком.

Материалы и способы

[00181] ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: в данное исследование рандомизировали приблизительно 450 пациентов (приблизительно 225 пациентов на экспериментальную группу). Стандарт лечения в данной популяции пациентов включал 6-8 циклов химиотерапии по схеме СНОР. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 21-дневных циклов лечения в 1 из следующих 2 групп: группа стандартного лечения: 6-8 циклов СНОР; или экспериментальная группа: 6-8 циклов брентуксимаба-ведотина в комбинации с СНР (А+СНР). Целевое количество - 8 циклов исследуемой терапии назначали по решению исследователя на основе индивидуальных особенностей пациента, включая стадию заболевания и показатель риска IPI.

[00182] ПАЦИЕНТЫ: в исследование включили пациентов с недавно диагностированными CD30-положительными лимфомами из зрелых Т-клеток в соответствии с пересмотренной европейско-американской классификацией лимфом ВОЗ 2008 года путем местной оценки. Приемлемые результаты гистологических исследований ограничивались следующим: ALK-положительной sALCL с показателем IPI, большим или равным 2; ALK-отрицательной SALCL; PTCL-NOS; AITL; Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых (ATLL; только для острого и лимфомного типа, образования должны быть положительными по вирусу Т-клеточного лейкоза человека 1); Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с энтеропатией (EATL); Т-клеточной лимфомой печени и селезенки; заболеванием, avidным по отношению к фтордезоксиглюкозе (ФДГ) при ПЭТ, и измеряемым образованием размером по меньшей мере 1,5 см при КТ, согласно оценке рентгенолога в центре, и возрастом не менее 18 лет. Пациенты должны были характеризоваться функциональным статусом ≤ 2 по шкале Восточной объединенной группы онкологов и удовлетворительным абсолютным количеством нейтрофилов и тромбоцитов, уровнем гемоглобина и уровнями маркеров функции печени и почек.

[00183] Критерии исключения включали другой первичный инвазивный рак, гемобластоз или миелодиспластический синдром в анамнезе, не входивший в стадию

ремиссии в течение по меньшей мере 3 лет. Ни у одного пациента на момент включения не должно было быть любого из первичных кожных CD30-положительных Т-клеточных лимфопролиферативных расстройств и лимфом. Приемлемыми являются наличие кожной ALCL с опухолью за пределами кожи, распространяющейся за пределы местно-регионарных лимфатических узлов (допустимо предшествующее лечение одним агентом для устранения кожных и местно-регионарных заболеваний), фунгоидный микоз (MF), включая трансформированный MF, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML) в анамнезе, церебральное/менингеальное заболевание, связанное с исходным злокачественным новообразованием, предшествующее применение брентуксимаба-ведотина, периферическая невропатия ≥ 2 степени (согласно NCI CTCAE версии 4.03) в исходный момент или пациенты с демиелинизирующей формой синдрома Шарко-Мари-Тута.

[00184] Фактор, стимулирующий гранулопоэз, необязательно вводят профилактически, если пациент испытывает нейтропению. Фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с использованием стандартных схем, известных в данной области техники. Предполагается, что введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, в начале лечения снижает частоту возникновения нейтропении и/или инфекции.

[00185] КОНЕЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ: основным конечным показателем являлась модифицированная выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая как время до прогрессирования, смерти или доказательств отсутствия ПР после завершения терапии первой линии в соответствии с оценкой в независимом экспертном учреждении (IRF). Сроки выявления модифицированного явления представляли собой дату первого ПЭТ-сканирования после завершения терапии первой линии, демонстрирующего отсутствие ПР, определяемой как оценка по шкале Довиль ≥ 3 . При отсутствии прогрессирования заболевания переход на альтернативную терапию первой линии по любой причине до завершения лечения с использованием рандомизированной схемы не рассматривали как явление.

[00186] Второстепенные конечные показатели включают ВБП согласно IRF для пациентов с sALCL, коэффициент полной ремиссии (ПР) согласно IRF после завершения исследуемого лечения, общую выживаемость (ОВ), определяемую как время от рандомизации до смерти по любой причине, коэффициент объективной реакции (ORR) согласно IRF после завершения исследуемого лечения, тип, частоту, тяжесть, серьезность и связь нежелательных явлений с лечением. Коэффициент полной ремиссии (ПР) определяли как долю пациентов с ПР в конце лечения согласно IRF в соответствии с пересмотренными критериями реакции для злокачественных лимфом (Cheson 2007). Пациентов, у которых нельзя оценить реакцию заболевания, считали не реагирующими на лечение для расчета частоты ПР.

[00187] Общую выживаемость (ОВ) определяли как время от рандомизации до смерти по любой причине. В частности, $ОВ = \text{дата смерти} - \text{дата рандомизации} + 1$. Для пациента, о котором неизвестно, умер ли он к концу последующего наблюдения в рамках

исследования, показатель ОВ пересчитывали на последнюю дату, когда пациент был заведомо жив (т.е. дату последнего контакта). Время выживаемости пациентов, для которых отсутствуют данные после даты рандомизации, пересчитывали на дату рандомизации (т.е. продолжительность ОВ составляла 1 день). ORR согласно IRF определяли как долю пациентов с ПР или частичной ремиссией (ЧР) согласно IRF после завершения исследуемого лечения (на момент ЕОТ) в соответствии с пересмотренными критериями реакции для злокачественных лимфом (Cheson 2007).

[00188] Дополнительные конечные показатели включали частоту появления антител против лекарственного средства (АТА) - брентуксимаба-ведотина (определяемую как доля пациентов, у которых развивались АТА в любой момент во время исследования), использование медицинских ресурсов в зависимости от количества обращений за медицинской помощью, качество жизни, измеренное согласно основному опроснику качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (QLQ-C30), и пятимерный европейский показатель качества жизни (EQ-5D).

[00189] ОЦЕНКИ: Реакцию и прогрессирование оценивали, как указано выше. Сканирование с помощью компьютерной томографии проводили при скрининге, после 4 цикла, после последнего применения терапии первой линии и в течение периода последующего наблюдения, каждые 3 месяца в течение первых двух лет и через 6 месяцев после этого. ПЭТ-сканирование выполняли в конце 4 цикла и в конце лечения.

[00190] Безопасность оценивали по частоте возникновения нежелательных явлений с использованием медицинского словаря терминологии для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 19.0) и общей терминологии критериев нежелательных явлений Национального института рака версии 4.03, а также по изменениям показателей жизненно важных функций и результатам клинических лабораторных исследований.

[00191] Анкетирование исхода лечения согласно сообщениям пациентов периодически выполняли на протяжении всего лечения, например, во время каждого цикла. Европейский показатель качества жизни (EuroQOL) EQ-5D представляет собой анкету из 5 пунктов с визуальной аналоговой шкалой по типу «термометра» от 0 (наихудшее состояние здоровья) до 100 (наилучшее состояние здоровья).

[00192] FACT/GOG-NTX - это анкета для самостоятельного заполнения, предназначенная для оценки изменений качества жизни и оценки неврологических симптомов (сенсорных, слуховых, двигательных и дисфункции), вызванных лечением. Пациенты оценивали свое благополучие, выбирая частоту, с которой они связывают данное утверждение (от 0 - «категорически нет» до 4 - «очень»). Подшкала нейротоксичности состоит из 11 вопросов.

[00193] EORTC QLQ-C30 - это анкета, разработанная для оценки качества жизни онкологических пациентов. QLQ-C30 включает 9 многоэлементных шкал: 5 функциональных шкал (физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная и социальная), 3 шкалы симптомов (усталость, боль, тошнота и рвота), а также глобальную шкалу здоровья и качества жизни (Aaronson 1993).

[00194] Все оценки эффективности выполняли в популяции пациентов с назначенным лечением, если не указано иное. Безопасность анализировали у пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства (в популяции для оценки безопасности).

[00195] Предусмотрено, что лечение с применением терапии А+СНР ослабляло побочные эффекты, например, периферическую невропатию и печеночную или почечную недостаточность при снижении дозы брентуксимаба-ведотина после появления у пациента степени невропатии 2 или более высокой степени тяжести. Дозы можно уменьшить до 1,2 мг/кг или 0,9 мг/кг или до дозы в указанном диапазоне.

[00196] Кроме того, профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, например, Г-КСФ в начале применения терапии А+СНР снижало частоту возникновения нейтропении у субъектов, включая фебрильную нейтропению. Частоту возникновения инфекций также можно снизить посредством профилактического введения фактора, стимулирующего гранулопоэз.

[00197] *Результаты и обсуждение*

[00198] В общей сложности в исследование рандомизировали 452 субъекта: 226 в группу А+СНР и 226 в группу СНОР. В общей сложности 370 субъектов (82%) завершили лечение; 192 субъекта (85%) в группе А+СНР и 178 субъектов (79%) в группе СНОР. На дату прекращения регистрации данных (15 августа 2018 г.) долгосрочное последующее наблюдение продолжалось за 296 субъектами (65%); 157 субъектами (69%) в группе А+СНР и 139 субъектами (62%) в группе СНОР. Общий средний возраст составлял 58 лет (от 18 до 85 лет). Большинство субъектов были мужчинами (63%) и европеоидами (62%). Для поддержания второстепенного конечного показателя ВБП в этой популяции протокол требовал, чтобы у $75\% \pm 5\%$ субъектов был диагноз sALCL; следовательно, у 316 из 452 зарегистрированных пациентов (70%) был диагноз sALCL согласно местной оценке. 218 из 316 субъектов с sALCL (69%) были ALK-отрицательными (48% от общей популяции рандомизированных субъектов). Медианное время с момента исходной постановки диагноза заболевания до первого применения исследуемого лекарственного средства составляло 0,9 месяца (диапазон от 0 до 19 месяцев). В целом у 53% субъектов при начальном диагнозе имело место заболевание IV стадии. Значимые различия демографических и исходных характеристик между экспериментальными группами отсутствовали.

[00199] Субъектов случайным образом распределяли в соотношении 1:1 для получения 21-дневных циклов А+СНР либо СНОР в течение 6 или 8 циклов, причем количество циклов определили на начальном этапе по усмотрению исследователя. Винкристин исключили из комбинированной терапии с брентуксимабом-ведотином для устранения возможности дополнительной нейротоксичности. Всем субъектам вводили компоненты СНР схемы СНОР (циклофосфамид 750 мг/м² и доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1 сутки каждого цикла; преднизон 100 мг ежедневно перорально с 1 по 5 сутки каждого цикла). Брентуксимаб-ведотин (группа А+СНР; 1,8 мг/кг, вводимый в/в в 1 сутки каждого

цикла) или винкристин (группа СНОР; 1,4 мг/м² [максимум 2,0 мг], вводимый в/в в 1 сутки каждого цикла) раздавали после СНР субъектам в двойном слепом режиме с активным контролем (субъекты получали брентуксимаб-ведотин и плацебо винкрестина либо винкристин и плацебо брентуксимаба-ведотина). После проведения не менее чем 6 циклов исследуемого лечения по усмотрению исследователя разрешалось выполнять консолидационную SCT или лучевую терапию после лечения (с предварительным указанием намерения).

[00200] Рандомизацию стратифицировали по гистологическому подтипу согласно местной патологической оценке (ALK-положительная sALCL или все другие результаты гистологического исследования) и исходному балльному показателю международного прогностического индекса (IPI)¹⁶ (0-1 или 2-3 или 4-5).

[00201] Основные и все ключевые второстепенные конечные показатели данного исследования соответствовали протоколу и были статистически значимыми. Основной конечный показатель данного исследования - выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) согласно оценке в независимом экспертном учреждении (IRF) - определяли как время от даты рандомизации до даты первого документирования прогрессирующего заболевания (PD), смерти от любой причины или получения последующей противораковой химиотерапии для лечения остаточного или прогрессирующего заболевания, в зависимости от того, какое из этих событий произошло раньше. Консолидационную лучевую терапию после лечения, химиотерапию после лечения с целью мобилизации периферических стволовых клеток или консолидационную аутологичную или аллогенную SCT не считали прогрессированием заболевания или началом новой противораковой терапии.

[00202] Результаты исследования показали, что ВБП согласно IRF значительно улучшилась в группе А+СНР по сравнению с группой СНОР (стратифицированное ОР 0,71 [95% ДИ: 0,54, 0,93], P=0,011). Разность приравнивалась к 29% снижению риска событий ВБП (прогрессирование заболевания, смерть или получение новой терапии) для А+СНР по сравнению с СНОР.

[00203] Анализ второстепенного конечного показателя

[00204] Для подгруппы пациентов с sALCL в группе А+СНР имело место 41% снижение риска событий ВБП согласно IRF по сравнению с группой СНОР (ОР 0,59 [95% ДИ: 0,42, 0,84], P=0,0031), что согласуется с результатами первичного анализа.

[00205] Частота полноценной реакции (ПР) в конце лечения (ЕОТ) по оценке IRF составила 68% (95% ДИ: 61,2, 73,7) для субъектов в группе А+СНР по сравнению с 56% (95% ДИ: 49,0, 62,3) для субъектов в группе СНОР. Различия частоты ПР между группами была статистически значимой при оценке с использованием стратифицированного критерия Кохрана-Мантеля-Хенселя (СМН) (P=0,0066). Общая выживаемость (ОВ) значительно улучшилась при применении А+СНР по сравнению с СНОР (P=0,024). Стратифицированное ОР составило 0,66 (95% ДИ: 0,46, 0,95), что соответствует 34% снижению риска смерти для субъектов, получавших лечение по схеме А+СНР по

сравнению с СНОР. На момент первичного анализа умерли 124 субъекта (27%); 51 субъект (23%) в группе А+СНР и 73 субъекта (32%) в группе СНОР.

[00206] Общая частота реакции (ORR) на момент ЕОТ по оценке IRF составила 83% (95% ДИ: 77,7, 87,8) для субъектов в группе А+СНР по сравнению с 72% (95% ДИ: 65,8, 77,9) для субъектов в группе СНОР. Различия частоты реакции были статистически значимы при использовании стратифицированного критерия СМН ($P=0,0032$).

[00207] В следующих таблицах 1-6 приведен подробный анализ ВВП согласно IRF и ОВ для различных подгрупп:

[00208]

Таблица 1. Анализ ВВП согласно IRF и ОВ на основе показателей IPI

Балльный показатель IPI	ВВП согласно IRF, анализ в подгруппах			Общая выживаемость, анализ в подгруппах		
	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)
	А+СНР	СНОР		А+СНР	СНОР	
0-1	18/52	27/48	0,53 (0,29, 0,97)	5/52	10/48	0,46 (0,16, 1,33)
2-3	56/141	77/145	0,71 (0,50, 1,00)	29/141	48/145	0,56 (0,35, 0,89)
4-5	21/33	20/33	1,03 (0,55, 1,92)	17/33	15/33	1,15 (0,58, 2,31)

Таблица 2. Анализ ВВП согласно IRF и ОВ на основе возраста

Возраст	ВВП согласно IRF, анализ в подгруппах			Общая выживаемость, анализ в подгруппах		
	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)
	А+СНР	СНОР		А+СНР	СНОР	
< 65 лет	54/157	75/156	0,67 (0,47, 0,95)	26/157	37/156	0,64 (0,39, 1,06)
≥ 65 лет	41/69	49/70	0,70 (0,46, 1,08)	25/69	36/70	0,64 (0,38, 1,08)

Таблица 3. Анализ ВВП согласно IRF и ОВ на основе пола

Пол	ВВП согласно IRF, анализ в подгруппах			Общая выживаемость, анализ в подгруппах		
	Событие/N		Отношение рисков	Событие/N		Отношение рисков
	А+СНР	СНОР		А+СНР	СНОР	

			(95% ДИ)			(95% ДИ)
Мужской	59/133	80/151	0,80 (0,57,1,13)	32/133	49/151	0,68 (0,43, 1,06)
Женский	36/93	44/75	0,49 (0,31, 0,78)	19/93	24/75	0,66 (0,36, 1,22)

Таблица 4. Анализ ВВП согласно IRF и ОВ на основе исходного статуса ECOG

Исходный статус ECOG	ВВП согласно IRF, анализ в подгруппах			Общая выживаемость, анализ в подгруппах		
	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)
	A+СНР	СНОР		A+СНР	СНОР	
0/1	76/174	105/179	0,66 (0,49, 0,89)	34/174	61/179	0,51 (0,34, 0,78)
2	19/51	19/47	0,98 (0,51, 1,87)	17/51	12/47	1,48 (0,70, 3,11)

Таблица 5. Анализ ВВП согласно IRF и ОВ на основе стадии заболевания

Стадия заболевания	ВВП согласно IRF, анализ в подгруппах			Общая выживаемость, анализ в подгруппах		
	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)
	A+СНР	СНОР		A+СНР	СНОР	
I или II	15/42	19/46	0,95 (0,48, 1,88)	7/42	12/46	0,66 (0,25, 1,71)
III	29/57	35/67	0,69 (0,42, 1,14)	13/57	17/67	0,71 (0,33, 1,49)
IV	51/127	70/113	0,64 (0,45, 0,93)	31/127	44/113	0,68 (0,43, 1,07)

Таблица 6. Анализ ВВП согласно IRF и ОВ на основе показаний заболевания

Показания заболевания	ВВП согласно IRF, анализ в подгруппах			Общая выживаемость, анализ в подгруппах		
	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)	Событие/N		Отношение рисков (95% ДИ)
	A+СНР	СНОР		A+СНР	СНОР	
ALK-положительная	5/49	16/49	0,29 (0,11, 0,79)	4/49	10/49	0,38 (0,12, 1,22)

sALCL						
ALK- отрицательная sALCL	50/113	60/105	0,65 (0,44, 0,95)	25/113	34/105	0,58 (0,35, 0,98)
AITL	18/30	13/24	1,40 (0,64, 3,07)	8/30	6/24	0,87 (0,29, 2,58)
PTCL-NOS	19/29	31/43	0,75 (0,41, 1,37)	11/29	20/43	0,83 (0,38, 1,80)

* Отношение рисков в вышеприведенных таблицах позволяет сравнивать клиническое благоприятное действие в одной и другой экспериментальных группах в клиническом исследовании. Отношение рисков менее 1 означает, что в экспериментальной группе А+СНР наблюдалось улучшенное клиническое благоприятное действие по сравнению с экспериментальной группой СНОР

[00209] *Безопасность*

[00210] Продолжительность лечения была одинаковой в 2 экспериментальных группах; медианное количество недель лечения на одного субъекта составляло 18,1 (диапазон 3, 34) для группы А+СНР и 18,0 (диапазон 3-31) для группы СНОР. Медианное количество полученных циклов составляло 6 (диапазон от 1 до 8) для обеих экспериментальных групп. Медианная относительная интенсивность дозы брентуксимаба-ведотина составляла 99,2% (диапазон от 49% до 104%). Медианная относительная интенсивность дозы винкристина составляла 99,1% (диапазон от 42% до 116%).

[00211] Общая частота возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении (НЯВЛ), НЯВЛ 3 или более высокой степени, а также серьезных нежелательных явлений (СНЯ) была одинаковой в разных экспериментальных группах (см. таблицу 2). В группе А+СНР произошло меньше количество НЯВЛ 5 степени. Частота случаев, когда субъекты прекращали лечение из-за НЯ, была одинаковой в экспериментальных группах (6% и 7% для А+СНР и СНОР, соответственно). Единственным НЯВЛ, которое привело к прекращению лечения более чем у одного субъекта в группе А+СНР, являлась периферическая сенсорная невропатия (2 субъекта, 1%).

[00212] Периферическая невропатия (PN) возникала с одинаковой частотой в обеих группах, поддавалась лечению и разрешалась с течением времени: возникающая при лечении PN была зарегистрирована у 117 субъектов (52%) в группе А+СНР и 124 субъектов (55%) в группе СНОР. Большинство случаев возникающей при лечении PN в обеих группах соответствовали 1 степени тяжести. PN 3 степени тяжести произошла у 8 субъектов (4%) в группе А+СНР и у 10 субъектов (4%) в группе СНОР. PN 4 степени тяжести произошла у 1 субъекта в группе А+СНР (у 0 субъектов в группе СНОР).

[00213] При последнем сеансе последующего наблюдения у 102/117 (87%) субъектов в группе А+СНР и у 111/124 субъектов (90%) в группе СНОР имело место полное разрешение или остаточные явления PN 1 степени, возникшей при лечении. В

группе А+СНР у 15 из 117 субъектов (13%) имела место остаточная РН 2 степени, а у 2 субъектов (2%) - остаточная РН 3 степени; в группе СНОР у 12/124 субъекта (10%) имела место остаточная РН 2 степени, а у 1 субъекта (1%) - остаточная РН 3 степени.

[00214] Медианное время разрешения событий РН в группе А+СНР составляло 17 недель (диапазон от 0 до 195) по сравнению с 11,4 неделями (диапазон от 0 до 220) в группе СНОР.

[00215] Общая частота возникающей при лечении фебрильной нейтропении была одинаковой в обеих экспериментальных группах (18% по сравнению с 15% для А+СНР и СНОР, соответственно) (таблица 7). Добавление первичного профилактического Г-КСФ снижало частоту и тяжесть в обеих группах в одинаковой степени.

Таблица 7: Сводная информация по нейтропении в зависимости от первичной профилактики с использованием Г-КСФ

	А+СНР (N=223)		СНОР (N=226)	
	Отсутствие первичной профилактики с использованием Г-КСФ (N=148) n (%)	Первичная профилактика с использованием Г-КСФ* (N=75) n (%)	Отсутствие первичной профилактики с использованием Г-КСФ (N=165) n (%)	Первичная профилактика с использованием Г-КСФ* (N=61) n (%)
Фебрильная нейтропения в 1 цикле, n (%)	17 (11)	9 (12)	16 (10)	4 (7)
Фебрильная нейтропения в ходе исследования, n (%)	29 (20)	12 (16)	26 (16)	7 (11)
Частота нейтропении 3 или более высокой степени †, n (%)	67 (45)	10 (13)	69 (42)	8 (13)
Частота нейтропении 4 или более высокой степени †, n (%)	39 (26)	7 (9)	43 (26)	6 (10)
Частота инфекций и инвазий 3 или более высокой степени (SOC), n (%)	30 (20)	12 (16)	23 (14)	8 (13)

Частота серьезных нежелательных явлений фебрильной нейтропении, нейтропении, сепсиса, нейтропенического сепсиса, лихорадки или инфекций и инвазий (SOC), n (%)	41 (28)	23 (31)	37 (22)	15 (25)
---	---------	---------	---------	---------

[00216] Результаты исследования продемонстрировали, что комбинированная терапия с применением ADCETRIS в комбинации с СНР позволяла получить лучшие результаты по сравнению с контрольной группой в отношении ВБП, оцениваемой в независимом экспертном учреждении (IRF; отношение рисков=0,71; значение $p=0,0110$). В группе ADCETRIS в комбинации с СНР также продемонстрирована улучшенная общая выживаемость (ключевой второстепенный конечный показатель) по сравнению с СНОР (отношение рисков=0,66; значение $p=0,0244$). Все другие ключевые второстепенные конечные показатели, включая ВБП у пациентов с системной анапластической крупноклеточной лимфомой (sALCL), частоту полной ремиссии и объективную частоту реакции, были статистически значимыми в пользу группы ADCETRIS в комбинации с СНР. Профиль безопасности ADCETRIS в комбинации с СНР в данном клиническом исследовании был сопоставим с профилем СНОР и соответствовал хорошо изученному профилю безопасности ADCETRIS в комбинации с химиотерапией.

[00217] Ожидается, что специалисты в данной области техники могут предложить многочисленные модификации и изменения настоящего изобретения, изложенные в приведенных выше иллюстративных примерах. Следовательно, на изобретение должны быть наложены только ограничения, указанные в прилагаемой формуле изобретения.

Список использованных источников

[00218] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC and et al. (1993). *J Natl Cancer Inst* 85: 365-76.

[00219] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M and Diehl V (2007). *J Clin Oncol* 25: 579-86.

[00220] Clopper CJ and Pearson ES (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 26: 404-413. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P and Gisselbrecht C (2002). *N Engl J Med* 346: 235-42.

[00221] Collett D (1994). Interval-censored survival data. *Modelling survival data in medical research*. Boca Raton, Fla., Chapman & Hall/CRC: 237-251. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, Devereux S, Cwynarski K, Whittaker S and McMillan A (2011). *Br J Haematol*

153: 451-85.

[00222] Mercadal S, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, Estany C, Camos M, Colomo L, Espinosa I, Martinez S, Ribera JM, Martino R, Gutierrez-Garcia G, Montserrat E and Lopez-Guillermo A (2008). *Ann Oncol* 19: 958-63. National Comprehensive Cancer Network (2013). NCCN Guidelines Version 1.2013: Non-Hodgkin's Lymphomas. Доступно по адресу: <http://www.nccn.org>. Дата доступа 21 февраля 2013 г.

[00223] Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA and Shustov A (2012). *J Clin Oncol* 30: 2190-6.

[00224] Savage KJ (2008). Prognosis and primary therapy in peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 280-8.

[00225] Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A and Pfreundschuh M (2010). *Blood* 116: 3418-25.

[00226] Shipp MA (1993). *N Engl J Med* 329: 987-94.

[00227] Simon A, Pech M, Casassus P, Deconinck E, Colombat P, Desablens B, Tournilhac O, Eghbali H, Foussard C, Jaubert J, Vilque JP, Rossi JF, Lucas V, Delwail V, Thyss A, Maloisel F, Milpied N, le Gouill S, Lamy T and Gressin R (2010). *Br J Haematol* 151: 159-66.

[00228] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J and Vardiman JW (2008). Chapter 11: Mature T- and NK-cell Neoplasms. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer: 269-319.

[00229] Vose J, Armitage J and Weisenburger D (2008). *J Clin Oncol* 26: 4124-30.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL and Forero-Torres A (2010). *N Engl J Med* 363: 1812-21.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, демонстрирующего периферическую невропатию 2 или более высокой степени тяжести после начала применения комбинированной терапии, включающей введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубицина и преднизона (СНР), включающий введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе от 0,9 мг/кг до 1,2 мг/кг.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при проявлении у субъекта невропатии 3 степени тяжести введение конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» откладывают до ослабления периферической невропатии до 2 или более низкой степени тяжести, а затем применяют терапию на основе конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 0,9-1,2 мг/кг.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» увеличивают до 1,8 мг/кг после улучшения периферической невропатии 2 или 3 степени тяжести до 1 или более низкой степени тяжести.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют каждые три недели.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в 1 сутки 21-суточного цикла.

6. Способ по п. 4 или 5, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение не более чем шести-восьми циклов.

7. Способ по п. 4 или 5, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение восьми циклов.

8. Способ по любому из пп. 5-7, отличающийся тем, что субъект получает конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в качестве единственного агента в течение от восьми до десяти дополнительных циклов, в общей сложности в течение 16 циклов.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют до тех пор, пока ПЭТ-сканирование не определит отсутствие опухоли или прогрессирование опухоли.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что комбинированная терапия ослабляет парестезию, гипестезию, полиневропатию, мышечную слабость и демиелинизирующую полиневропатию.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что невропатия представляет собой периферическую моторную невропатию или периферическую сенсорную невропатию.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что введение дозы конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» откладывают на одну неделю

или две недели при появлении периферической невропатии, и комбинированную терапию продолжают после разрешения невропатии или определения ее как невропатии 1 или более низкой степени тяжести.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин.

14. Способ лечения лимфомы из зрелых Т-клеток у субъекта, включающий введение комбинированной терапии, включающей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с началом комбинированной терапии.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 по 7 сутки или со 2 по 5 сутки после начала комбинированной терапии.

16. Способ по любому из пп. 14-15, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 по 7 сутки после второго или последующего применения комбинированной терапии.

17. Способ по любому из пп. 14-15, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят со 2 по 5 сутки после второго или последующего применения комбинированной терапии.

18. Способ по любому из пп. 14-17, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, ранее не получавшему терапию конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство».

19. Способ по любому из пп. 14-18, отличающийся тем, что субъект не испытывает возникающей при лечении нейтропении 3-4 степени тяжести после применения комбинированной терапии.

20. Способ по любому из пп. 14-19, отличающийся тем, что конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин.

21. Способ снижения частоты возникновения нейтропении у субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающего комбинированную терапию, содержащую конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем указанный фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с началом комбинированной терапии.

22. Способ по любому из пп. 14-21, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или Г-КСФ непродолжительного действия.

24. Способ по п. 22 или 23, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-

КСФ пролонгированного действия, и его вводят через 1 сутки или 2 суток после начала комбинированной терапии.

25. Способ по п. 22 или 23, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ непролонгированного действия, и его вводят через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток после начала комбинированной терапии.

26. Способ по любому из пп. 14-25, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют каждые 3 недели.

27. Способ по любому из пп. 14-25, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют каждые 2 недели.

28. Способ по любому из пп. 14-27, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в 1 сутки 21-суточного цикла.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение не более чем шести-восьми циклов.

30. Способ по п. 28 или 29, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение восьми циклов.

31. Способ по п. 29 или 30, отличающийся тем, что субъект получает конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в качестве единственного агента в течение от восьми до 10 дополнительных циклов, в общей сложности в течение 16 циклов.

32. Способ по любому из пп. 1-31, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» содержит

i) CDR1 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 8; и

ii) CDR1 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 12, CDR2 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 14, и CDR13 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 16.

33. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» содержит

i) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариательной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, и

ii) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариательной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 10.

34. Способ по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой моноклональное антитело против CD30.

35. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой химерное антитело AC10.

36. Способ по любому из пп. 1-35, отличающийся тем, что конъюгат антитело-лекарственное средство содержит монометилауристатин E и расщепляемый протеазой линкер.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер содержит тиол-реакционноспособный спейсер и дипептид.

38. Способ по п. 36 или 37, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер состоит из тиол-реакционноспособного малеимидокапроильного спейсера, дипептида валин-цитруллин и п-аминобензилоксикарбонильного спейсера.

39. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин, и его вводят в дозе 1,8 мг/кг, циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м², доксорубин вводят в дозе 50 мг/м², а преднизон вводят в дозе 100 мг с 1 по 5 сутки 21-суточного цикла.

41. Способ по любому из пп. 14-40, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в диапазоне доз от 5 до 10 мкг/кг/сутки или от 300 до 600 мкг/сутки или 6 мг/дозу.

42. Способ по любому из пп. 14-41, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят внутривенно или подкожно.

43. Способ по любому из пп. 14-42, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в виде однократной или многократных доз.

44. Способ по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что субъект страдает лимфомой из зрелых Т-клеток, выбранной из группы, состоящей из периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), образований PTCL, как правило, проявляющихся в виде вовлечения узлов, ангиоиммунобластомной Т-клеточной лимфомы, анапластических крупноклеточных лимфом, периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений, подкожной панникулит-подобной Т-клеточной лимфомы, гамма-дельта-Т-клеточной лимфомы печени и селезенки, кишечной Т-клеточной лимфомы по типу энтеропатии и внеузловой Т-клеточной лимфомы назального типа.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой PTCL.

46. Способ по п. 44 или 45, отличающийся тем, что PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

47. Способ по п. 45 или 46, отличающийся тем, что PTCL представляет собой sALCL.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что sALCL выбрана из группы, состоящей из sALCL, положительной по киназе анапластической лимфомы (ALK+), и sALCL, отрицательной по киназе анапластической лимфомы (ALK-).

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что sALCL представляет собой ALK+

sALCL.

50. Способ по п. 45 или 46, отличающийся тем, что PTCL не является sALCL.

51. Способ по п. 45 или 46, отличающийся тем, что PTCL выбрана из группы, состоящей из ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

52. Способ по п. 45 или 46, отличающийся тем, что PTCL не является AITL.

53. Способ по п. 45 или 46, отличающийся тем, что PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

54. Способ по любому из пп. 45-53, отличающийся тем, что субъект характеризуется балльной оценкой ≥ 2 по международному прогностическому индексу (IPI).

55. Способ по любому из пп. 45-54, отличающийся тем, что субъект ранее не получал лечения гемобластоза.

56. Способ по любому из пп. 45-54, отличающийся тем, что субъект ранее получал лечение гемобластоза, и указанное злокачественное заболевание рецидивировало или является рефрактерным.

57. Способ по любому из пп. 45-56, отличающийся тем, что PTCL представляет собой PTCL III стадии или IV стадии.

58. Способ по любому из пп. 45-57, отличающийся тем, что PTCL представляет собой PTCL, экспрессирующую CD30.

59. Способ по любому из пп. 45-58, отличающийся тем, что PTCL представляет собой PTCL, экспрессирующую CD30, и экспрессия CD30 составляет $\geq 10\%$.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что экспрессию CD30 измеряют с помощью утвержденного FDA анализа.

61. Способ по любому из пп. 45-60, отличающийся тем, что если лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой PTCL, причем субъекту ставят диагноз периферической моторной невропатии 2 или более высокой степени после начала лечения с применением комбинированной терапии, содержащей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (CHP), дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» снижают до 1,2 мг/кг.

62. Способ по любому из пп. 45-60, отличающийся тем, что если лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой PTCL, и при этом субъекту ставят диагноз периферической сенсорной невропатии 3 или более высокой степени после начала

лечения с применением комбинированной терапии, содержащей конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), дозу конъюгата «антитело против CD30-лекарственное средство» снижают до 1,2 мг/кг

63. Способ снижения частоты возникновения инфекций у субъекта с лимфомой из зрелых Т-клеток, получающего комбинированную терапию, включающую конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР), включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, в количестве, эффективно снижающем частоту возникновения инфекций, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с началом комбинированной терапии.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 по 7 сутки или со 2 по 5 сутки после начала комбинированной терапии.

65. Способ по любому из пп. 63-64, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят с 1 по 7 сутки после второго или последующего применения комбинированной терапии.

66. Способ по любому из пп. 63-65, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят со 2 по 5 сутки после второго или последующего применения комбинированной терапии.

67. Способ по любому из пп. 63-66, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, ранее не получавшему терапию конъюгатом «антитело против CD30-лекарственное средство».

68. Способ по любому из пп. 63-67, отличающийся тем, что субъект не испытывает возникающей при лечении нейтропении 3-4 степени тяжести после применения комбинированной терапии.

69. Способ по любому из пп. 63-68, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или Г-КСФ непролонгированного действия.

71. Способ по п. 69 или 70, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия, и его вводят через 1 сутки или 2 суток после начала комбинированной терапии.

72. Способ по п. 69 или 70, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ непролонгированного действия, и его вводят через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток после начала комбинированной терапии.

73. Способ по любому из пп. 63-72, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют каждые 3 недели.

74. Способ по любому из пп. 63-72, отличающийся тем, что комбинированную

терапию применяют каждые 2 недели.

75. Способ по п. 73, отличающийся тем, что антитело вводят в 1 сутки 21-суточного цикла.

76. Способ по п. 73 или 75, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение не более чем шести-восьми циклов.

77. Способ по п. 73 или 76, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение восьми циклов.

78. Способ по п. 76 или 77, отличающийся тем, что субъект получает конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» в качестве единственного агента в течение от восьми до 10 дополнительных циклов, в общей сложности в течение 16 циклов.

79. Способ по любому из пп. 63-78, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» содержит

i) CDR1 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 8; и

ii) CDR1 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 12, CDR2 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 14, и CDR13 легкой цепи, представленный в SEQ ID NO: 16.

80. Способ по любому из пп. 63-79, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» содержит

i) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, и

ii) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 10.

81. Способ по любому из пп. 63-80, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой моноклональное антитело против CD30.

82. Способ по любому из пп. 63-81, отличающийся тем, что антитело против CD30 в конъюгате «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой химерное антитело AC10.

83. Способ по любому из пп. 63-82, отличающийся тем, что конъюгат антитело-лекарственное средство содержит монометилауристатин E и расщепляемый протеазой линкер.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер содержит тиол-реакционноспособный спейсер и дипептид.

85. Способ по п. 83 или 84, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер состоит из тиол-реакционноспособного малеимидокапроильного спейсера, дипептида валин-цитруллин и п-аминобензилоксикарбонильного спейсера.

86. Способ по любому из пп. 63-85, отличающийся тем, что конъюгат «антитело против CD30-лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин.

87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что конъюгат «антитело против CD30-

лекарственное средство» представляет собой брентуксимаб-ведотин, и его вводят в дозе 1,8 мг/кг, циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м², доксорубин вводят в дозе 50 мг/м², а преднизон вводят в дозе 100 мг с 1 по 5 сутки 21-суточного цикла.

88. Способ по любому из пп. 63-87, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в диапазоне доз от 5 до 10 мкг/кг/сутки или от 300 до 600 мкг/сутки или 6 мг/дозу.

89. Способ по любому из пп. 63-88, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят внутривенно или подкожно.

90. Способ по любому из пп. 63-88, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в виде однократной или многократных доз.

91. Способ по любому из пп. 63-90, отличающийся тем, что лимфома из зрелых Т-клеток выбрана из группы, состоящей из периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), образований PTCL, как правило, проявляющихся в виде вовлечения узлов, ангиоиммунобластомной Т-клеточной лимфомы, анапластических крупноклеточных лимфом, периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений, подкожной панникулит-подобной Т-клеточной лимфомы, гамма-дельта-Т-клеточной лимфомы печени и селезенки, кишечной Т-клеточной лимфомы по типу энтеропатии и внеузловой Т-клеточной лимфомы назального типа.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что лимфома из зрелых Т-клеток представляет собой PTCL.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

94. Способ по п. 92 или 93, отличающийся тем, что PTCL представляет собой sALCL.

95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что sALCL выбрана из группы, состоящей из sALCL, положительной по киназе анапластической лимфомы (ALK+), и sALCL, отрицательной по киназе анапластической лимфомы (ALK-).

96. Способ по п. 95, отличающийся тем, что sALCL представляет собой ALK+ sALCL.

97. Способ по п. 92 или 93, отличающийся тем, что PTCL не является sALCL.

98. Способ по п. 92 или 93, отличающийся тем, что PTCL выбрана из группы, состоящей из ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

99. Способ по п. 92 или 93, отличающийся тем, что PTCL не является AITL.

100. Способ по п. 92 или 93, отличающийся тем, что PTCL выбрана из группы, состоящей из системной анапластической крупноклеточной лимфомы (sALCL), периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (ATLL), Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией (EATL), и Т-клеточной лимфомы печени и селезенки.

101. Способ по любому из пп. 92-100, отличающийся тем, что субъект характеризуется балльной оценкой ≥ 2 по международному прогностическому индексу (IPI).

102. Способ по любому из пп. 92-101, отличающийся тем, что субъект ранее не получал лечения гемобластоза.

103. Способ по любому из пп. 92-102, отличающийся тем, что субъект ранее получал лечение гемобластоза, и указанное злокачественное заболевание рецидивировало или является рефрактерным.

104. Способ по любому из пп. 92-103, отличающийся тем, что PTCL представляет собой PTCL III стадии или IV стадии.

105. Способ по любому из пп. 92-104, отличающийся тем, что PTCL представляет собой PTCL, экспрессирующую CD30.

106. Способ по любому из пп. 92-105, отличающийся тем, что PTCL представляет собой PTCL, экспрессирующую CD30, и экспрессия CD30 составляет $\geq 10\%$.

107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что экспрессию CD30 измеряют с помощью утвержденного FDA анализа.

108. Способ по любому из пп. 92-107, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят со 1 по 8 сутки после начала комбинированной терапии.

По доверенности