

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390778** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.20

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

(22) Дата подачи заявки
2021.09.10

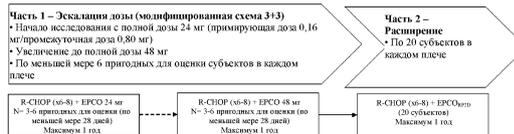
(54) БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО ПРОТИВ CD3 И CD20, ПРИМЕНЯЕМОЕ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

(31) **63/076,797**
(32) **2020.09.10**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2021/075016**
(87) **WO 2022/053654 2022.03.17**
(71) Заявитель:
ГЕНМАБ А/С (DK)

(72) Изобретатель:
Эллиотт Брайан, Ахмади Тахамтан, Цю Кристофер (US), Брей Эстер С.В., Химстра Ида (NL), Юре-Кункель Мария Н. (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении описаны способы клинического лечения у людей диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) (например, ранее не леченной DLBCL с высоким риском) с использованием биспецифического антитела, которое связывается с CD3 и CD20, в комбинации со стандартной схемой лечения R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон).



202390778
A1

202390778
A1

БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО ПРОТИВ CD3 И CD20, ПРИМЕНЯЕМОЕ В
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОЙ
5 КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к биспецифическим антителам, мишенью
которых являются как CD3, так и CD20, и к применению указанных антител в
10 комбинации со стандартной схемой лечения R-СНОР (ритуксимаб,
циклофосфамид, доксорубин, винкрестин, преднизолон) для лечения
диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), например, ранее
не леченной DLBCL с высоким риском. Предложены также предпочтительные
схемы лечения.

15 Предпосылки создания изобретения

DLBCL представляет собой наиболее распространенную неходжкинскую
лимфому (NHL), и для нее стандартной терапией первой линии является R-
СНОР. Частота излечения этой комбинацией всей популяции пациентов с
впервые диагностированной DLBCL составляет от 60% до 70% (Sehn и др.,
20 Blood 109, 2007, сс. 1867-1861). Попытки улучшить результаты терапии первой
линии, включая увеличение дозы и добавление других агентов для
интенсификации режима, не привели к получению достаточных доказательств
для изменения стандарта лечения.

Факторы риска, влияющие на частоту полного ответа (CR) на лечение
25 первой линии, на рецидив заболевания и на общую выживаемость (OS),
включены в Международный прогностический индекс (IPI) или
пересмотренный-IPI (R-IPI): возраст >60 лет, ECOG >1 или KPS <60, LDH >
ULN; балл экстранодального заболевания >1 (2 или более) и стадия заболевания
3 или 4 (Project и др., N Engl J Med 329, 1993, сс. 987-994; Sehn и др., выше). В
30 то время как у пациентов из группы «хорошего» (невысокого риска) (1-2 фактора
IPI) 4-летняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет 80% после
стандартной R-СНОР первой линии, 45% пациентов в группе «плохого»

(высокого риска) (3-5 факторов IPI) достигают только 4-летней PFS и их OS составляет 55% (Sehn и др., выше).

С учетом ограниченной эффективности и продолжительности ответа субъектов из группы высокого риска на доступные в настоящее время методы
5 лечения, существует потребность в новых и эффективных методах лечения.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем описании предложены способы лечения людей, имеющих DLBCL, например, ранее не леченную DLBCL (например, DLBCL с индексами
10 высокого риска (например, IPI или R-IPI ≥ 3)), путем введения биспецифического антитела, которое связывается с CD3 и CD20, в комбинации со стандартной схемой лечения R-CHOP, в частности, обладающие преимуществом клинические схемы лечения.

Одним из объектов изобретения является способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у человека, где способ
15 включает введение субъекту комбинации эпоритамаба и R-CHOP, например, способ, включающий введение субъекту в эффективном количестве (а) ритуксимаба, (б) циклофосфамида, (в) доксорубицина, (г) винкристина, (д) преднизона и (е) эпоритамаба.

Одним из объектов изобретения является способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у человека, где способ
20 включает введение субъекту биспецифического антитела и в эффективном количества (а) ритуксимаба, (б) циклофосфамида, (в) доксорубицина, (г) винкристина, (д) преднизона, в котором биспецифическое антитело содержит:

(I) первое связывающее плечо, которое содержит первую
25 антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3 ϵ (эпсилон), и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 6, и VL-область содержит
30 последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 7; и

(II) второе связывающее плечо, которое содержит вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и

содержит VH-область и VL-область, в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 13, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 14;

в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг и в котором ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят с использованием 21-дневных циклов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят в дозе, составляющей (или в дозе, примерно составляющей) 24 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят в дозе, составляющей (или в дозе, примерно составляющей) 48 мг.

В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждую неделю в дозе 24 мг или 48 мг (еженедельное введение/еженедельная доза), например, в течение трех и одной трети 21-дневных циклов (т.е. в день 15 цикла 1 и дни 1, 8 и 15 циклов 2-4). В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело после еженедельного введения вводят один раз каждые три недели, например, в течение двух или четырех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело после введения один раз каждые три недели вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов, например, в течение всего периода лечения биспецифическим антителом, составляющего вплоть до 1 года от начала лечения с использованием R-СНОР (т.е. от цикла 1). В следующем варианте осуществления изобретения примиряющую дозу (например, составляющую 0,16 мг или примерно 0,16 мг) биспецифического антитела вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы, составляющей 24 мг или 48 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения после введения примиряющей дозы и до введения еженедельной дозы, составляющей 24 мг или 48 мг, вводят промежуточную дозу (например, 0,8 мг или примерно 0,8 мг) биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения примиряющую дозу вводят за

одну неделю до промежуточной дозы, а промежуточную дозу вводят за одну неделю до введения первой еженедельной дозы, составляющей 24 мг или 48 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят с использованием 21-дневного цикла один раз каждые три недели, например, в течение шести или восьми 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят с использованием 21-дневного цикла один раз каждые три недели, например, в течение шести или восьми 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят с использованием 21-дневного цикла один раз каждые три недели, например, в течение шести или восьми 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят в дозе 50 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления изобретения винкристин вводят с использованием 21-дневного цикла один раз каждые три недели, например, в течение шести или восьми 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения винкристин вводят в дозе 1,4 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят один раз в день, начиная со дня 1 и до дня 5 21-дневных циклов, например, в течение шести или восьми 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят в дозе 100 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день (например, в день 1 циклов 1-6 или в день 1 циклов 1-8), например, как продемонстрировано в таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов, в которых

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5 и 6: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов, в которых

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

10 (III) в циклах 5 и 6: дозу 48 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

15 В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов, начиная с цикла 7, при этом, биспецифическое антитело вводят в день 1 каждого цикла.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов, в которых

20 (а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 24 мг вводят в день 1;

25 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов, в которых

30 (а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 48 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

5 В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов, начиная с цикла 9, при этом, биспецифическое антитело вводят в день 1 каждого цикла.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят внутривенно. В другом варианте осуществления изобретения доксорубицин вводят внутривенно. В следующем варианте осуществления изобретения винкристин вводят внутривенно. В
15 некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят внутривенно или орально.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят последовательно. Например, при введении в один и тот же день преднизон
20 вводят первым, ритуксимаб вводят вторым, циклофосфамид вводят третьим, доксорубицин вводят четвертым, винкристин вводят пятым и биспецифическое антитело вводят последним.

В некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой DLBCL с двойным или тройным «попаданием» (поражением). В
25 некоторых вариантах осуществления изобретения DLBCL представляет собой фолликулярную лимфому степени 3В. В некоторых вариантах осуществления изобретения согласно Международному прогностическому индексу (IPI) или пересмотренному IPI субъект имеет балл ≥ 3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта лечат с целью
30 профилактики синдрома высвобождения цитокинов (CRS). В некоторых вариантах осуществления изобретения профилактика включает введение кортикостероида (например, преднизона в дозе, например 100 мг или в эквивалентной дозе, включая оральную дозу), например, в один день с

биспецифическим антителом. В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид вводят дополнительно во второй, третий и четвертый дни после введения биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, представленные в настоящем описании, которые включают введение преднизона в качестве компонента R-СНОР-схемы в дни 1-5 каждого 21-дневного цикла, не требуется никакой дополнительной профилактики CRS, поскольку преднизон в качестве компонента R-СНОР уже служит в качестве кортикостероидного компонента для профилактики CRS (т.е. отсутствует двойное дозирование кортикостероида). Однако в указанных вариантах осуществления изобретения кортикостероид, такой как преднизон или его эквивалент, можно вводить для профилактики CRS в дни, в которые вводят биспецифическое антитело, но не применяют R-СНОР (т.е. преднизон или его эквивалент вводят в дни 8-11 и 15-18 первого 21-дневного цикла и необязательно в дни 8-11 и 15-18 второго 21-дневного цикла (или последующих циклов), если, например, CRS степени > 1 сохраняется в конце предыдущего цикла).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, если преднизон в качестве компонента R-СНОР вводят более чем за 120 мин до введения биспецифического антитела, то субъекту вводят преднизон или его эквивалент для профилактики CRS примерно за 30-120 мин до введения биспецифического антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта подвергают предварительной медикаментозной подготовке (премедикации), такой как введение антигистаминного препарата (например, дифенгидрамина, внутривенно или орально в дозе, например, 50 мг или эквивалентной дозе) и/или жаропонижающего средства (например, ацетаминофена, в дозе, например, 650-1000 мг), для снижения реакций на инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения премедикацию осуществляют в один день с введением биспецифического антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения профилактическую обработку и премедикацию осуществляют в цикле 1 и в начале цикла 2 21-дневных циклов (т.е. вместе с первой дозой биспецифического антитела в день 1 в цикле 2). В некоторых вариантах осуществления изобретения

профилактическую обработку осуществляют во время второго и третьего введений биспецифического антитела во время цикла 2 21-дневных циклов, если у субъекта развивается CRS, степени, превышающей 1, после первого введения биспецифического антитела в цикле 2 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения профилактическую обработку продолжают в следующем цикле, если после последнего введения биспецифического антитела в предыдущем цикле у субъекта развивается CRS степени, превышающей 1. В другом варианте осуществления изобретения профилактическую обработку и премедикацию осуществляет во время цикла 2 21-дневных циклов. В следующем варианте осуществления изобретения профилактическую обработку и премедикацию осуществляет во время последующих циклов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят антибиотики, если у субъекта развивается CRS степени 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят вазопрессор, если у субъекта развивается CRS степени 2 или степени 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят по меньшей мере два вазопрессора, если у субъекта развивается CRS степени 4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят тоцилизумаб, если у субъекта развивается CRS степени 2, степени 3 или степени 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту дополнительно вводят стероид (например, дексаметазон или метилпреднизолон). В некоторых вариантах осуществления изобретения тоцилизумаб заменяют на антитело к IL-6 (например, на силтуксимаб) или на антагонист IL-1R (например, анакинру), если субъект не дает ответа на тоцилизумаб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта подвергают обработке с целью профилактики синдрома лизиса опухоли (TLS). В некоторых вариантах осуществления изобретения обработка субъекта с целью профилактики TLS включает введение одного или нескольких агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, перед введением биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения в качестве агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, вводят расбуриказу и/или аллопуринол. В некоторых вариантах осуществления изобретения при

обнаружении у субъекта признаков TLS можно использовать поддерживающую терапию, например, применять расбуриказу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта, обработанного способами, представленными в настоящем описании, достигается
5 полный ответ, частичный ответ или стабильное течение заболевания, например, согласно критериям Лугано или LYRIC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности,
10 представленные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 4, последовательности GTN и SEQ ID NO: 5 соответственно; и вторая антигенсвязывающая область содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности,
15 представленные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11, последовательности DAS и SEQ ID NO: 12 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первая
20 антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VH-область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и VL-область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и вторая антигенсвязывающая область содержит VH-область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и VL-область, которая
25 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первое связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из гуманизованного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, λ (лямбда). В некоторых вариантах осуществления изобретения второе связывающее плечо
30 биспецифического антитела имеет происхождение из человеческого антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, κ (каппа). В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью человеческого IgG1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область, например, Fc-область, в которой аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляют собой F, E и A соответственно. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит замены, которые способствуют формированию биспецифического антитела, например, в котором в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой R, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело имеет как инертную Fc-область (например, замены в L234, L235 и D265 (например, L234F, L235E и D265A)), так и замены, которые способствуют формированию биспецифического антитела (например, F405L и K409R). В следующем варианте осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит константные области тяжелых цепей, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и первую легкую цепь, которые содержат (или состоят из) аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, и вторую тяжелую цепь и вторую легкую цепь, которые содержат (или состоят из) аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой эпокритамаб или его биоаналог.

Краткое описание чертежей

На чертежах показано:

на фиг. 1А-1Г – графики, демонстрирующие минимальные воздействия компонентов СНОР на индуцированную антителом DuoBody CD3×CD20 опосредуемую Т-клетками цитотоксичность. На фиг. 1А: DuoBody CD3×CD20 + циклофосфамид, на фиг. 1Б: DuoBody CD3×CD20 + доксорубин, на фиг. 1В:

DuoBody CD3×CD20 + винкрестин, на фиг. 1Г: DuoBody CD3×CD20 + преднизон. На левых панелях представлены кривые дозовой зависимости для DuoBody CD3×CD20, полученные для одного репрезентативного донора. На правой панели представлены результаты для 4 доноров, полученные при

5 применения DuoBody CD3×CD20 в концентрации 333 нг/мл; на фиг. 2 – схематическое изображение общего плана клинического испытания;

на фиг. 3 - схематическое изображение плана эскалации дозы.

Подробное описание изобретения

10 В контексте настоящего описания понятие «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) цепей с низкой молекулярной массой и одной пары тяжелых (H) цепей, в которых все четыре цепи соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов хорошо

15 охарактеризована (см., например, Fundamental Immunology, глава 7 (под ред. Paul W., 2-ое изд., изд-во Raven Press, N.Y. 1989). В целом, каждая тяжелая цепь, как правило, состоит из вариабельной области тяжелой цепи (которую сокращенно обозначают как V_H или V_H) и константной области тяжелой цепи (которую сокращенно обозначают как C_H или C_H). Константная область тяжелой

20 цепи, как правило, состоит из трех доменов, C_{H1}, C_{H2} и C_{H3}. Шарнирная область представляет собой область между доменами C_{H1} и C_{H2} тяжелой цепи и является очень гибкой. Дисульфидные связи в шарнирной области являются элементами, обеспечивающими взаимодействия между двумя тяжелыми цепями в молекуле IgG. Каждая легкая цепь, как правило, состоит из вариабельной

25 области легкой цепи (которую сокращенно обозначают как V_L или V_L) и константной области легкой цепи (которую сокращенно обозначают как C_L или C_L). Константная область легкой цепи, как правило, состоит из одного домена, C_L. V_H- и V_L-области можно дополнительно подразделять на области гипервариабельности (или гипервариабельные участки, которые могут быть

30 гипервариабельными по последовательности и/или могут образовывать структурно определенные петли), которые обозначают также как определяющие комплементарность участки (CDR), перемежающиеся с более консервативными участками, которые обозначают как каркасные участки (FR). Каждая V_H и V_L,

как правило, состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных в направлении от аминоконца к карбоксильному концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (см. также Chothia и Lesk J Mol Biol 196, 1987, с. 90117).

Если не указано иное или если это не противоречит контексту, то
5 последовательности CDR в настоящем описании идентифицируют в соответствии с правилами IMGT (Brochet X., Nucl Acids Res 36, 2008, сс. 503-508; Lefranc M.P., Nucl Acids Res 27, 1999, сс. 209-212; www.imgt.org/). Если не
10 указано иное или если это не противоречит контексту, то ссылку на аминокислотные положения в константных областях осуществляют согласно EU-нумерации (Edelman и др., PNAS 63, 1969, сс. 78-85; Kabat и др., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5-ое изд., 1991 NIH Publication № 91-3242). Например, в SEQ ID NO: 15 представлены аминокислотные положения 118-447 согласно EU-нумерации константной области тяжелой цепи IgG1.

В контексте настоящего описания понятие «аминокислота,
15 соответствующая положению ...» относится к номеру аминокислотного положения в тяжелой цепи человеческого IgG1. Соответствующие аминокислотные положения в других иммуноглобулинах можно определять путем сравнительного анализа первичной структуры с человеческим IgG1. Так, аминокислота или сегмент в одной последовательности, которая/который
20 «соответствует» аминокислоте или сегменту в другой последовательности, представляет собой аминокислоту или сегмент, которую/который выравнивают с другой аминокислотой или другим сегментом с использованием стандартной программы сравнительного анализа первичной структуры последовательностей, такой как ALIGN, ClustalW или сходной программы, как правило, с
25 использованием задаваемых по умолчанию параметров, и которая/который обладает по меньшей мере 50%-ной, по меньшей мере 80%-ной, по меньшей мере 90%-ной или по меньшей мере 95%-ной идентичностью с тяжелой цепью человеческого IgG1. Обычный специалист в данной области может осуществлять выравнивание последовательности или сегмента в последовательности и тем
30 самым определять положение в последовательности, соответствующее аминокислотному положению, указанному в настоящем изобретении.

В контексте настоящего изобретения понятие «антитело» (Ат) относится к молекуле иммуноглобулина, которая обладает способностью специфически

связываться с антигеном в обычных физиологических условиях со значительным временем полужизни, составляющим по меньшей мере, примерно 30 мин, по меньшей мере примерно 45 мин, по меньшей мере примерно 1 ч, по меньшей мере примерно 2 ч, по меньшей мере примерно 4 ч, по меньшей мере примерно 8 ч, по меньшей мере примерно 12 ч, примерно 24 ч или более, примерно 48 ч или более, примерно 3, 4, 5, 6, 7 или более дней и т.д. или с любым другим релевантным функционально значимым периодом (таким как период времени, достаточный для того, чтобы индуцировать, способствовать, усиливать и/или модулировать физиологический ответ, ассоциированный со связыванием антитела с антигеном, и/или временем, достаточным для приобретения антителом эффекторной активности). Вариабельные области тяжелых и легких цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Если не указано иное, то понятие «антитело» включает также поликлональные антитела, моноклональные антитела (МАТ), антителоподобные полипептиды, химерные антитела и гуманизированные антитела. Созданное антитело может иметь любой изотип.

В контексте настоящего описания понятие «фрагмент антитела» или «антигенсвязывающий фрагмент» относится к фрагменту молекулы иммуноглобулина, который сохраняет способность специфически связываться с антигеном, и который можно создавать с помощью любого известного метода, такого как ферментативное расщепление, пептидный синтез и технологии рекомбинации. Примеры фрагментов антител включают (I) Fab'- или Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из VL-, VH-, CL- и CH1-доменов, или одновалентное антитело, описанное в WO 2007/059782 (фирма Genmab); (II) F(ab')₂-фрагменты, двухвалентные фрагменты, состоящие из двух Fab-фрагментов, сцепленных дисульфидными мостиком в шарнирной области; (III) Fd-фрагмент, состоящий в основном из VH- и CH1-доменов; (IV) Fv-фрагмент, состоящий в основном из VL- и VH-доменов одного плеча антитела (V) dAb-фрагмент (Ward и др., Nature 341, 1989, с. 54446), который состоит в основном из VH-домена, который относят также к доменным антителам (Holt и др., Trends Biotechnol 21, 2003, сс. 484-490); (VI) верблюжьи антитела или нанотела (Reverts и др., Expert Opin Biol Ther 5, 2005, сс. 111-224) и (VII) выделенный определяющий комплементарность участок (CDR). Кроме того,

хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются различными генами, их можно соединять, используя методы рекомбинации, с помощью синтетического линкера, который позволяет получать их в виде единой белковой цепи, в которой VL- и VH-области объединены с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечные антитела или одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird и др., Science 242, 1988, с. 42326 и Huston и др., PNAS 85, 1985, с. 587983). Указанные одноцепочечные антитела подпадают также под понятие «фрагмент антитела», если иное не указано или ясно не следует из контекста.

В контексте настоящего описания понятие «связывающая область антитела» или «антигенсвязывающая область» относится к области, которая взаимодействует с антигеном и содержит и VH-, и VL-области. Понятие «антитело», применяемое в контексте настоящего описания, относится не только к моноспецифическим антителам, но также и к мультиспецифическим антителам, которые содержат несколько, например, две или большее количество, например, три или большее количество, различных антигенсвязывающих областей. Понятие «антигенсвязывающая область», если иное не указано или явно не противоречит контексту, включает фрагменты антитела, которые представляют собой антигенсвязывающие фрагменты, т.е. сохраняют способность специфически связываться с антигеном.

В контексте настоящего описания понятие «изотип» относится к классу иммуноглобулина (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE или IgM), который кодируется генами константных областей тяжелых цепей. Касательно конкретного изотипа, например, IgG1, понятие не ограничено конкретной последовательностью изотипа, например, конкретной последовательностью IgG1, а его применяют для указания на то, что антитело ближе по последовательности к этому изотипу, например IgG1, чем к другим изотипам. Так, например, антитело изотипа IgG1 может представлять собой вариант последовательности встречающегося в естественных условиях антитела изотипа IgG1, которая может включать вариации в константных областях.

В контексте настоящего описания понятие «биспецифическое антитело» или «bs» или «bsAt» относится к антителу, имеющему две различные антигенсвязывающие области, определяемыми различными

последовательностями антител. Биспецифическое антитело может иметь любой формат.

В контексте настоящего описания понятия «полумолекула», «Fab-плечо» и «плечо» относятся в одной паре тяжелая цепь – легкая цепь.

5 Когда биспецифическое антитело описывают как антитело, содержащее полумолекулу антитела, «имеющую происхождение» из первого родительского антитела, и полумолекулу антитела, «имеющую происхождение» из второго родительского антитела, по понятие «имеет происхождение» означает, что биспецифическое антитело создавали путем рекомбинации с помощью любого
10 известного метода указанных полумолекул из каждого из указанных первого и второго родительских антител с получением в результате биспецифического антитела. В этом контексте не подразумевается, что «рекомбинация» ограничена каким-либо конкретным методом рекомбинации, и, таким образом, она включает все методы получения биспецифических антител, указанные в настоящем
15 описании, включая, например, рекомбинацию путем обмена полумолекул (также известную как «контролируемый обмен Fab-плечей»), а также рекомбинацию на уровне нуклеиновых кислот и/или посредством совместной экспрессии двух полумолекул в одних и тех же клетках.

В контексте настоящего описания понятие «полноразмерное» касательно
20 антитела указывает на то, что антитело не представляет собой фрагмент, а содержит все домены конкретного изотипа, которые в норме характерны для этого изотипа в естественных условиях, например, VH-, CH1-, CH2-, CH3- домены, шарнир, VL и CL-домены в случае антитела изотипа IgG1. Полноразмерное антитело можно конструировать. Примером «полноразмерного»
25 антитела является эпокориатамб.

В контексте настоящего описания понятие «Fc-область» относится к области антитела, которая состоит из Fc-последовательностей двух тяжелых цепей иммуноглобулина, при этом Fc-последовательности содержат по меньшей мере шарнирную область, CH2-домен и CH3-домен.

30 В контексте настоящего описания понятие «гетеродимерное взаимодействие между первым и вторым CH3-участками» относится к взаимодействию между первым CH3-участком и вторым CH3-участком в гетеродимерном белке первый CH3/второй CH3.

В контексте настоящего описания понятие «гомодимерное взаимодействие между первым и вторым СНЗ-участками» относится к взаимодействию между первым СНЗ-участком и другим первым СНЗ-участком в гомодимерном белке первый СНЗ/первый СНЗ и к взаимодействию между вторым СНЗ-участком и другим вторым СНЗ-участком в гомодимерном белке второй СНЗ/второй СНЗ.

В контексте настоящего описания понятие «выделенное антитело» относится к антителу, которое практически свободно от других антител с другими антигенными специфичностями. В предпочтительном варианте осуществления изобретения выделенное биспецифическое антитело, которое специфически связывается с CD20 и CD3, кроме того, практически свободно от моноспецифических антител, которые специфически связываются с CD20 или CD3.

В контексте настоящего описания понятие «CD3» относится к белку человеческого кластера дифференцировки 3, который является частью белкового комплекса Т-клеточного корцептора и состоит из четырех различных цепей. CD3 встречается также в других видах, и поэтому понятие «CD3» не ограничено человеческим CD3, если это не противоречит контексту. У млекопитающих комплекс содержит CD3 γ -(гамма) цепь (человеческая CD3 γ -цепь UniProtKB/Swiss-Prot № P09693 или CD3 γ обезьян циномоглус UniProtKB/Swiss-Prot № Q95LI7), CD3 δ -(дельта) цепь (человеческая CD3 δ -цепь UniProtKB/Swiss-Prot № P04234 или CD3 δ обезьян циномоглус UniProtKB/Swiss-Prot № Q95LI8), две CD3 ϵ -(эпсилон) цепи (человеческая CD3 ϵ UniProtKB/Swiss-Prot № P07766, SEQ ID NO: 28); CD3 ϵ циномоглус UniProtKB/Swiss-Prot № Q95LI5; или CD3 ϵ макак резус UniProtKB/Swiss-Prot № G7NCB9), и CD3 ζ -цепь (дзета)-цепь (человеческая CD3 ζ UniProtKB/Swiss-Prot № P20963, CD3 ζ обезьян циномоглус UniProtKB/Swiss-Prot № Q09TK0). Эти цепи связываются с молекулой, известной как Т-клеточный рецептор (TCR), и генерируют сигнал активации в Т-лимфоцитах. Молекулы TCR и CD3 вместе составляют комплекс TCR.

В контексте настоящего описания понятие «антитело к CD3» или «анти-CD3 антитело» относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном CD3, в частности, с человеческой CD3 ϵ - (эпсилон) цепью.

Понятие «человеческий CD20» или «CD20» относится к человеческому CD20 (UniProtKB/Swiss-Prot № P11836, SEQ ID NO: 29) и включает любые

варианты, изоформы и видовые гомологи CD20, которые экспрессируются в естественных условиях клетками, включая опухолевые клетки, или экспрессируются на клетках, трансфектированных геном или кДНК CD20.

Видовые гомологи включают CD20 макака резус (*Macaca mulatta*;

5 UniProtKB/Swiss-Prot № H9YXP1) и CD20 обезьян циномольтус (макак-крабоед) (*Macaca fascicularis*; UniProtKB № G7PQ03).

В контексте настоящего описания понятие «антитело к CD20» или «анти-CD20 антитело» относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном CD20, в частности, с человеческим CD20.

10 В контексте настоящего описания понятие «антитело к CD3xCD20», «анти-CD3xCD20 антитело», «антитело CD20xCD3» или «анти-CD20xCD3 антитело» относится к биспецифическому антителу, которое содержит две различные антигенсвязывающие области, одна из которых специфически связывается с антигеном CD20, и одна из которых специфически связывается с CD3.

15 В контексте настоящего описания понятие «DuoBody-CD3xCD20» относится к биспецифическому антителу CD3xCD20 в виде IgG1, содержащему первую пару тяжелой и легкой цепей, которые указаны в SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 25 соответственно, и содержащему вторую пару тяжелой и легкой цепей, которые указаны в SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 27. Первая пара тяжелой и легкой цепей содержит область, которая связывается с человеческой CD3ε- (эпсилон) цепью, вторая пара тяжелой и легкой цепей содержит область, которая связывается с человеческим CD20. Первая связывающая область содержит последовательности VH и VL, указанные в SEQ ID NO: 6 и 7, а вторая связывающая область содержит последовательности VH и VL, указанные в SEQ ID NO: 13 и 14. Указанное биспецифическое антитело можно получать согласно методу, описанному в WO 2016/110576.

В настоящем описании представлены также антитела, содержащие функциональные варианты тяжелой цепи, легких цепей, областей VL, областей VH или одного или нескольких CDR антител из числа указанных в примерах. 30 Применяемый в контексте антитела «функциональный вариант тяжелой цепи, легкой цепи, VL, VH или CDR» означает вариант, который все еще обеспечивает сохранение антителом по меньшей мере существенной доли (по меньшей мере примерно 90%, 95% или более) функциональных свойств «эталонного» и/или

«родительского» антитела, включая аффинность и/или специфичность/селективность в отношении конкретных эпитопов CD20 и/или CD3, инертность Fc и ФК-параметры, такие как время полужизни, T_{max}, C_{max}. Указанные функциональные варианты, как правило, сохраняют существенную идентичность последовательности с родительским антителом и/или имеют практически сходную длину тяжелых и легких цепей. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, характерных для последовательностей (т.е. % гомологии = количество идентичных положений / общее количество положений × 100), учитывая количество брешей и длину каждой бреши, которые необходимо интродуцировать для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процент идентичности между двумя нуклеотидными или аминокислотными последовательностями можно определять, например, используя алгоритм, предложенный E. Meyers и W. Miller, *Comput. Appl. Biosci* 4, 1988, сс. 11-17, который включен в программу ALIGN (версия 2.0), используя таблицу веса остатков PAM120, штраф за длину бреши 12 и штраф за брешь 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определять с помощью алгоритма, предложенного Needleman и Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48, 1970, сс. 444-453. Примеры вариантов включают варианты, которые отличаются от последовательностей тяжелых и/или легких цепей, VH и/или VL, и/или CDR-участков родительского антитела в основном консервативными заменами, например, 10, например, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 замена, в варианте могут представлять собой замены консервативных аминокислотных остатков.

Консервативные замены можно рассматривать как замены в пределах классов аминокислот, которые представлены ниже в таблице:

Таблица 1: Классы аминокислотных остатков для консервативных замен

Кислые остатки	Asp (D) и Glu (E)
Основные остатки	Lys (K), Arg (R) и His (H)
Гидрофильные незаряженные остатки	Ser (S), Thr (T), Asn (N) и Gln (Q)
Алифатические незаряженные остатки	Gly (G), Ala (A), Val (V), Leu (L) и Ile (I)
Неполярные незаряженные остатки	Cys (C), Met (M) и Pro (P)
Ароматические остатки	Phe (F), Tyr (Y) и Trp (W)

Если не указано иное, то для описания мутации применяют следующую номенклатуру: I) замену аминокислоты в данном положении записывают,

например, как K409R, что означает замену лизина в положении 409 на аргинин; и II) для конкретных вариантов применяют определенные трехбуквенные или однобуквенные коды, включая коды Хаа и Х для обозначения любого аминокислотного остатка. Так, замену лизина на аргинин в положении 409 обозначают как: K409R, и замену лизина на любой аминокислотный остаток в положении 409 обозначают как K409X. Делецию лизина в положении 409 обозначают как K409*.

В контексте настоящего описания понятие «гуманизированное антитело» относится к генетически сконструированному нечеловеческому антителу, которое содержит константные домены человеческого антитела и переменные домены нечеловеческого антитела, модифицированные так, чтобы они обладали высоким уровнем гомологии последовательности с человеческими переменными доменами. Для достижения этого можно трансплантировать шесть CDR нечеловеческого антитела, которые вместе образуют антигенсвязывающий центр, в гомологичную человеческую акцепторную каркасную область (FR) (см. WO 92/22653 и EP0629240). Для полного восстановления аффинности и специфичности связывания родительского антитела может требоваться замена каркасных остатков из родительского антитела (т.е. нечеловеческого антитела) на остатки человеческой каркасной области (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может способствовать идентификации аминокислотных остатков в каркасных областях, которые являются важными для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизированное антитело может содержать последовательности нечеловеческих CDR, преимущественно человеческие каркасные области, необязательно содержащие одну или несколько обратных мутаций аминокислот в нечеловеческую аминокислотную последовательность, и полностью человеческие константные области. VH и VL CD3-плеча, которые применяют в DuoBody-CD3xCD20, представляют собой гуманизованную антигенсвязывающую область. Необязательно можно применять дополнительные аминокислотные модификации, которые необязательно представляют собой обратные мутации, для получения гуманизованного антитела с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства.

В контексте настоящего описания понятие «человеческое антитело» относится к антителам, которые имеют переменные и константные области, имеющие происхождение из последовательностей иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии. Человеческие антитела могут включать

5 аминокислотные остатки, которые не кодируются последовательностями иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии (например, мутации, интродуцированные с помощью случайного или сайт-специфического мутагена *in vitro* или с помощью соматической мутации *in vivo*). Однако в

10 контексте настоящего описания не подразумевается, что «человеческое антитело» включает антитела, в которых последовательности CDR, имеющие происхождение из зародышевой линии антител других видов млекопитающих, таких как мыши, трансплантированы в последовательности человеческих каркасных участков. VH и VL CD20-плеча, которые применяют в DuoBody-CD3xCD20, представляют собой человеческую антигенсвязывающую область.

15 Человеческие моноклональные антитела, предлагаемые в изобретении, можно получать с помощью различных методов, включая общепринятую методологию для моноклональных антител, например, стандартный метод гибридизации соматических клеток, описанный у Kohler и Milstein, Nature 256, 1975, с. 495. Хотя процедуры гибридизации соматических клеток являются

20 предпочтительными, в принципе, можно применять другие методы получения моноклонального антитела, методы вирусной или онкогенной трансформации В-лимфоцитов или методы фагового дисплея с использованием библиотек генов человеческих антител. Приемлемой системой на основе животных для получения гибридом, которые секретируют человеческие моноклональные антитела,

25 является мышиная система. Получение гибридом в мышах представляет собой очень хорошо изученную процедуру. Протоколы иммунизации и методы выделения после иммунизации спленоцитов для слияния известны в данной области. Известны также применяемые для слияния партнеры (например, клетки мышинной миеломы) и процедуры слияния. Таким образом, моноклональные

30 антитела можно создавать с использованием, например, трансгенных или трансхромосомных мышей или крыс, которые несут компоненты иммунной системы человека вместо системы мышей или крыс. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения человеческое антитело получают из

трансгенного животного, такого как мышь или крыса, несущего последовательности иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии вместо последовательностей иммуноглобулинов животных. В указанных вариантах осуществления изобретения антитела создают из последовательностей иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии, интродуцированных в животное, однако в результате конечную последовательность антитела получают из указанных последовательностей иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии, дополнительно модифицированных с помощью соматических гипермутаций и процедуры созревания аффинности с использованием технологии, применяемой для эндогенного антитела животного (см., например, Mendez и др., Nat Genet 15, 1997, сс. 146-156). VH CD20-плеча и VL CD20-плеча, которые применяют в DuoBody-CD3xCD20, представляют собой человеческую антигенсвязывающую область.

В контексте настоящего описания понятие «биоаналог» (например, одобренный эталонный продукт/биологическое лекарственное средство) применяют для обозначения биологического продукта, основываясь на данных (а) аналитических исследований, демонстрирующих, что биологический продукт весьма схож с эталонным продуктом, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах; (б) опытов на животных (включая оценку токсичности); и/или (в) клинического(их) исследования или исследований (включая оценку иммуногенности и фармакокинетики или фармакодинамики), достаточных для демонстрации безопасности, чистоты и эффективности в одном или нескольких соответствующих условиях применения, для которых эталонный продукт одобрен и предназначен для использования и для которых испрашивается одобрение (например, на основе отсутствия клинически значимых различий между биологическим продуктом и эталонным продуктом с точки зрения безопасности, чистоты и эффективности продукта). В некоторых вариантах осуществления изобретения представляющий собой биоаналог биологический продукт и эталонный продукт имеет одинаковый(ые) механизм или механизмы действия в условии или условиях применения, предписанных, рекомендованных или предложенных в предлагаемой этикетке, но только в той мере, в какой механизм или механизмы действия известны для эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления изобретения условие или

условия применения, предписанные, рекомендованные или предложенные в этикетке, предлагаемой для биологического продукта, ранее одобрены для эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления изобретения путь введения, лекарственная форма и/или активность биологического продукта являются такими же как и у эталонного продукта. Биоаналог может представлять собой, например, известное к настоящему времени антитело, имеющее такую же первичную структуру аминокислотной последовательности, что и поступающее в продажу антитело, но может быть получено в других типах клеток или другими методами получения, очистки и приготовления препаративной формы.

10 В контексте настоящего описания понятие «восстанавливающие условия» или «восстанавливающая среда» относится к условиям или среде, в которых субстрат, в настоящем описании остаток цистеина в шарнирной области антитела, с большей вероятностью будет восстановлен, чем окислен.

15 В контексте настоящего описания понятие «рекомбинантная клетка-хозяин» (или просто «клетка-хозяин») предназначено для обозначения клетки, в которую интродуцирован экспрессионный вектор, например, экспрессионный вектор, который кодирует антитело, представленное в настоящем описании. Рекомбинантные клетки-хозяева включают, например, трансфектомы, такие как клетки CHO, CHO-S, HEK, HEK293, HEK-293F, Expi293F, PER.C6 или NS0 и лимфоцитарные клетки.

20 В контексте настоящего описания понятие «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома» или «DLBCL» относится к новообразованию В-лимфоцитов зародышевого центра с диффузным характером роста и высоким-промежуточным индексом пролиферации. На долю DLBCL приходится примерно 30% всех лимфом. Для подтипов DLBCL, по-видимому, характерны различные перспективы (прогнозы) и ответы на лечение. DLBCL может поражать любую возрастную группу, но наиболее часто встречается у людей старшего возраста (средний возраст около 60 лет). DLBCL с «двойным попаданием» и «тройным попаданием» относится к DLBCL с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6, подпадающей под категорию высокодифференцированной В-клеточной лимфомы (HGBCL) с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6 согласно классификации ВОЗ 2016 г. (Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. и др., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and

Lymphoid Tissues (4-ое пересмотренное изд.). Lyon, France, изд-во IARC Press 2017, содержание публикации включено в настоящее описание в качестве ссылки). Фолликулярную лимфому степени 3В часто рассматривают как эквивалент DLBCL и поэтому лечат аналогичными методами.

5 В контексте настоящего описания понятие «R-СНОР» относится к комбинации лекарственных средств, содержащей ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон. Подразумевается также, что под понятие «R-СНОР» подпадают также схемы, в которых в способах, указанных в настоящем описании, компонент, представляющий собой ритуксимаб, заменяют
10 на его биоаналог и/или применяют фирменные или непатентованные версии (непатентованные эквиваленты) циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и/или преднизона, а также их фармацевтически приемлемые соли, изомеры, рацематы, сольваты, комплексы и гидраты, их безводные формы и любые их полиморфные или аморфные формы или их комбинации.

15 В контексте настоящего описания понятие «ритуксимаб» (CAS № 174722-31-7; DrugBank - DB00073; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), регистрационный номер D02994) относится к генетически сконструированному химерному моноклональному антителу против человеческого CD20, содержащему человеческий гамма 1 и мышинный константный домен. Химерное
20 антитело содержит человеческие гамма 1 константные домены и обозначено как «С2В8» в патенте США № 5736137 (полное содержание которого включено в настоящее описание в качестве ссылки). Ритуксимаб поступает в продажу, например, под торговыми названиями Rituxan[®], MabThera[®] или Zytux[®]. В некоторых вариантах способов, указанных в настоящем описании, ритуксимаб
25 можно заменять на его биоаналог. Таким образом, должно быть очевидно, что под понятие «ритуксимаб» подпадают также биоаналоги ритуксимаба. Кроме того, под понятие «ритуксимаб» подпадают также антитела, которые имеют CDR, переменные области или тяжелые и легкие цепи ритуксимаба. Примеры биоаналогов ритуксимаба включают (но не ограничиваясь только ими) Truxima[®]
30 (ритуксимаб-abbs), Ruxience[®] (ритуксимаб-pvvr) и Rixathon[®]. Биоаналог можно вводить в стандартной лечебной дозе или в дозе, эквивалентной стандартной лечебной дозе, принятой для ритуксимаба.

В контексте настоящего описания понятие «циклофосфамид» относится к азотно-ипритному алкилирующему агенту, имеющему химическое название 2H-1,3,2-оксазафосфорин-2-амин, N,N-бис(2-хлорэтил)тетрагидро-, 2-оксид (CAS № 50-18-0), и имеющему химическую формулу $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$. Он поступает в продажу под такими торговыми названиями, как Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox® и Revimmune®. Подразумевается, что под понятие «циклофосфамид» подпадают также фирменные или непатентованные версии (непатентованные эквиваленты) циклофосфамида, а также фармацевтически приемлемые соли, изомеры, рацематы, сольваты, комплексы и гидраты, его безводные формы и любые его полиморфные или аморфные формы или их комбинации.

В контексте настоящего описания понятие «доксорубин» относится к антрациклиновому антибиотику, близко родственному встречающемуся в естественных условиях продукту дауномицину, и подобно всем антрациклинам, его механизм действия заключается в интеркалации ДНК Доксорубин поступает в продажу под такими торговыми названиями, как Adriamycin PFS®, Adriamycin RDF® или Rubex®. Как правило, лекарственное средство вводят внутривенно в форме гидрохлорида (например, такой как доксорубин гидрохлорид). Доксорубин гидрохлорид имеет химическое название 5,12-нафтаценедион, 10-[(3-амино-2,3,6-тридезоксид- α -L-ликсогексопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-, гидрохлорид, (8S,10S)- (CAS №. 25316-40-9) и имеет химическую формулу $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$. Подразумевается, что под понятие «доксорубин» подпадают также фирменные или непатентованные версии (непатентованные эквиваленты) доксорубина, а также фармацевтически приемлемые соли, изомеры, рацематы, сольваты, комплексы и гидраты, его безводные формы и любые его полиморфные или аморфные формы или их комбинации.

В контексте настоящего описания понятие «винкристин» (известный также как лейрокристин) относится к химиотерапевтическому агенту, представляющему собой алкалоид барвинка, который применяют для лечения различных типов рака. Он поступает в продажу под такими торговыми названиями, как Oncovin® и Vincasar PFS®. Приготовленный в виде липосом винкристина сульфат поступает в продажу под торговым названием Marqibo®. Подразумевается также, что под понятие «винкристин» подпадают также

фирменные или непатентованные версии (непатентованные эквиваленты) винкристина, а также фармацевтически приемлемые соли, изомеры, рацематы, сольваты, комплексы и гидраты, его безводные формы и любые его полиморфные или аморфные формы или их комбинации.

5 «Преднизон» представляет собой синтетический глюкокортикоид с противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами. Он представляет собой пролекарство, которое метаболизируется в печени до преднизолона, активной формы лекарственного средства. Преднизон поступает в продажу, среди прочего, под такими торговыми названиями, как Deltasone[®], Liquid Pred[®],
10 Rayos[®] и Orasone[®]. Преднизон имеет химическое название 17,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,11,20-трион (CAS № 53-03-2). Подразумевается также, что под понятие «преднизон» подпадают также фирменные или непатентованные версии (непатентованные эквиваленты) преднизона, а также фармацевтически приемлемые соли, изомеры, рацематы, сольваты, комплексы и
15 гидраты, его безводные формы и любые его полиморфные или аморфные формы или их комбинации.

Понятие «лечение» относится к введению в эффективном количестве терапевтически активного антитела, указанного в настоящем описании, с целью ослабления, улучшения состояния, купирования или искоренения (излечения)
20 симптомов или болезненных состояний, таких как DLBCL. Лечение может приводить к полному ответу (CR), частичному ответу (PR) или стабильному течению заболевания (SD), например, согласно критериям Лугано и/или LYRIC. Лечение с использованием бспецифического антитела можно продолжать, например, вплоть до одного года от начала применения R-CHOP или вплоть до
25 прогрессирования заболевания (PD) или до проявления неприемлемой токсичности.

В контексте настоящего описания понятие «процесс введения» или «введение» относится к физической интродукции субъекту композиции (или препаративной формы), содержащей терапевтический агент, с использованием
30 любых различных методов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Предпочтительные пути введения антител, указанных в настоящем описании, включают внутривенный, внутривентриальный, внутримышечный, подкожный, спинномозговой или другие парентеральные пути введения,

например, с помощью инъекции или инфузии. В контексте настоящего описания фраза «парентеральное введение» означает методы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают (но не ограничиваясь только ими) внутривенные, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интракапсулярные, внутрилимфатические, вводимые внутрь повреждения, интракапсулярные, интраорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, внутриспинальные, эпидуральные и интратеральные инъекции и инфузии, а также электропорацию *in vivo*. Альтернативно этому, терапевтический агент, указанный в настоящем описании, можно вводить непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный путь введения или введение через слизистые оболочки, например, интраназально, орально, вагинально, ректально, подъязычно или местно. Введение можно осуществлять также, например, один раз, несколько раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов времени. В указанных в настоящем описании способах биспецифическое антитело (например, эпоритамаб) вводят подкожно. Другие агенты, применяемые в комбинации с биспецифическим антителом, такие как R-СНОР, например, агенты для профилактики синдрома высвобождения цитокинов и/или профилактики синдрома лизиса опухоли (TLS), можно вводить другими путями, например, внутривенно или орально.

Понятие «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого терапевтического результата. Например, указанные в настоящем описании дозы для биспецифического антитела (например, эпоритамаба), т.е. 24 мг или 48 мг, которые вводят подкожно, можно рассматривать как «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество». Терапевтически эффективное количество антитела может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст, пол и вес индивидуума и способность антитела вызывать требуемый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество может представлять собой также количество, в котором любые токсические или вредные действия антитела или фрагмента антитела

перевешиваются терапевтически полезными действиями. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациентов, получающих лечение способами, указанными в настоящем описании, должно наблюдаться улучшение показателей по шкале ECOG. Терапевтически эффективное количество или терапевтически эффективная доза лекарственного средства включает «профилактически эффективное количество» или «профилактически эффективную дозу», которое/которая представляет собой любое количество лекарственного средства, при введении которого индивидуально или в комбинации с другим терапевтическим агентом субъекту, имеющему риск развития заболевания или нарушения (например, синдрома высвобождения цитокинов) или имеющему рецидив заболевания, ингибирует развитие или рецидив заболевания.

В контексте настоящего описания понятие «ингибирует рост» опухоли включает любое поддающееся измерению снижение роста опухоли, например, ингибирование роста опухоли по меньшей мере примерно на 10%, например, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 99% или на 100%.

В контексте настоящего описания понятие «субъект» относится к больному человеку (пациенту), например, пациенту, страдающему DLBCL. Понятия «субъект» и «пациент» в настоящем описании используют взаимозаменяемо.

В контексте настоящего описания понятие «буфер» означает фармацевтически приемлемый буфер. Под понятие «буфер» подпадают такие агенты, которые поддерживают величину pH раствора, например, в приемлемом диапазоне, и включают (но не ограничиваясь только ими) ацетатный, гистидиновый, TRIS® (три(гидроксиметил)аминометан), цитратный, сукцинатный, гликолатный буфер и т.п. Как правило, в контексте настоящего описания «буфер» имеет величину рКа и буферную емкость, пригодную для диапазона pH от примерно 5 до примерно 6, предпочтительно примерно 5,5.

В контексте настоящего описания понятие «прогрессирование заболевания» или «PD» относится к ситуации, при которой один или несколько признаков DLBCL свидетельствует(ют) о том, что заболевание прогрессирует,

несмотря на лечение. В одном из вариантов осуществления изобретения прогрессирующее заболевание определяют на основе критериев ответа Лугоно для злокачественной лимфомы (система стадирования злокачественной лимфомы на основе классификации Лугоно) («критерии Лугоно») и/или критериев ответа лимфом на иммунотерапию (LYRIC). Более подробная информация, касающаяся системы критериев/классификации Лугоно, включая определения полного ответа (CR), частичного ответа (PR), отсутствия ответа/стабильного течения заболевания (NR/SD) и прогрессирования заболевания (PD), представлена у Cheson и др., J Clin Oncol 32, 2014, сс. 3059-3068, содержание публикации включено в настоящее описание в качестве ссылки (см., в частности, таблицу 3 у Cheson и др., 2014). Более подробная информация, касающаяся LYRIC, представлена в таблице 11.

В контексте настоящего описания понятие «поверхностно-активное вещество» представляет собой соединение, которое, как правило, используют в фармацевтических препаративных формах для предупреждения адсорбции лекарственного средства на поверхности или его агрегации. Кроме того, поверхностно-активные вещества снижают поверхностное натяжение (или межфазное натяжение) между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым веществом. Так, приведенное в качестве примера поверхностно-активное вещество может существенно снижать поверхностное натяжение, присутствуя в очень низких концентрациях (например, 5% (мас./об.) или менее, например, 3% (мас./об.) или менее, например, 1% (мас./об.) или менее, например, 0,4% (мас./об.) или менее, например, менее 0,1% (мас./об.) или менее, например, 0,04% (мас./об.)). Поверхностно-активные вещества являются амфифильными, это означает, что они, как правило, состоят как из гидрофильных, так и из гидрофобных или липофильных групп, в результате они могут образовывать мицеллы или аналогичные способные к самосборке структуры в водных растворах. Известные поверхностно-активные вещества, пригодные для фармацевтического применения, включают глицеринмоноолеат, хлорид бензетония, докузат натрия, фосфолипиды, простые полиэтиленалкиловые эфиры, лаурилсульфат натрия и трикаприлин (анионогенные поверхностно-активные вещества); хлорид бензалкония, цитримид, хлорид цетилпиридиния и фосфолипиды (катионогенные поверхностно-активные вещества); и альфа-

токоферол, глицеринмоноолеат, миристиловый спирт, фосфолипиды, полоксамеры, простые полиоксиэтиленалкиловые эфиры, производные полиоксиэтиленового касторового масла, эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленсорбинтана, полиоксиэтиленстеараты, полиоксилгидроксистеарат, полиоксилглицериды, полисорбаты, такие как полисорбат 20 или полисорбат 80, дилаурат пропиленгликоля, монолаурат пропиленгликоля, сложные эфиры сорбитана, пальмитат сахарозы, стеарат сахарозы, трикаприлин и TPGS (неионогенные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества).

10 В контексте настоящего описания понятие «разбавитель» относится к разбавителю, который является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным при введении человеку) и который можно применять для приготовления растворов фармацевтической композиции или фармацевтической препаративной формы (в настоящем описании понятия «композиция» и
15 «препаративная форма (препарат)» используют взаимозаменяемо. Предпочтительно, такие разведения композиции снижают только концентрацию антитела, но не буфера и стабилизатора. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения разбавитель содержит такие же концентрации буфера и стабилизатора, что и присутствующие в фармацевтической
20 композиции, предлагаемой в изобретении. Дополнительные примеры разбавителей включают стерильную воду, бактериостатическую воду для инъекции (BWFI), рН-забуферивающий раствор, который предпочтительно представляет собой ацетатный буфер, стерильный физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы. В одном из вариантов осуществления
25 изобретения разбавитель содержит или практически состоит из ацетатного буфера и сорбита.

В контексте настоящего описания понятие «примерно» означает $\pm 10\%$ от заданного значения.

Схемы лечения DLBCL

30 В настоящем описании представлены способы лечения DLBCL у человека с использованием биспецифического антитела, которое связывается с CD3 и с CD20 («анти-CD3xCD20 антитело»), например, выделенного анти-CD3xCD20 антитела, которое связывается с человеческим CD3 и человеческим CD20, такого

как экоритамаб, которое связывается с человеческим CD3 и человеческим CD20, в комбинации со стандартной схемой лечения R-CHOP (т.е. ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон). Способы можно применять для лечения, например, ранее не леченной DLBCL с высоким риском (IPI или R-IPI ≥ 3). Должно быть очевидно, что способы лечения DLBCL (например, впервые диагностированной ранее не леченной DLBCL с высоким риском (IPI или R-IPI 3-5)) с помощью указанного в настоящем описании биспецифического антитела, которое связывается и с CD3, и с CD20, включают также соответствующие применения биспецифического антитела для лечения DLBCL (например, впервые диагностированной ранее не леченной DLBCL с высоким риском (IPI или R-IPI 3-5)) у человека.

Таким образом, одним из объектов настоящего изобретения является способ лечения DLBCL у человека, где способ включает введение биспецифического антитела и введение в эффективном количестве (а) ритуксимаба, (б) циклофосфамида, (в) доксорубина, (г) винкристина и (д) преднизона, где биспецифическое антитело содержит:

(I) первое связывающее плечо, которое содержит первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3 ϵ (эпсилон), и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 6, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 7; и

(II) второе связывающее плечо, которое содержит вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область и VL-область, в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 13, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 14;

в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг и в котором ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят с использованием 21-дневных циклов.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой антитело с инертной Fc-областью. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с инертной Fc-областью.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят в дозе, составляющей (или в дозе примерно составляющей) 24 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят в дозе, составляющей (или в дозе примерно составляющей) 48 мг.

15 Касательно подлежащей введению дозы биспецифического антитела, составляющей (или примерно составляющей) 24 мг или 48 мг, или любой другой конкретной дозы, следует понимать, что указанное количество относится к количеству биспецифического антитела, представляющего собой полноразмерное антитело, такое как эпкоритамаб, указанное в разделе
20 «Примеры». Так, это может относиться к введению дозы биспецифического антитела, составляющей 24 мг, в качестве вводимой дозы биспецифического антитела, указанного в настоящем описании, при этом доза соответствует дозе эпкоритамаба, составляющей 24 мг. Обычный специалист в данной области легко может определять количество антитела, подлежащего введению, когда,
25 например, используемое антитело существенно отличается по молекулярной массе от молекулярной массы полноразмерного антитела, такого как эпкоритамаб. Например, количество антитела можно рассчитывать путем деления молекулярной массы антитела на массу полноразмерного антитела, такого как эпкоритамаб, и умножения полученного результата на указанную
30 дозу, представленную в настоящем описании. Если биспецифическое антитело (например, функциональный вариант DuoBody-CD3xCD20) обладает характеристиками, очень сходными с характеристиками DuoBody-CD3xCD20 в отношении времени полужизни в плазме, инертности Fc и/или связывания с CD3

и CD20, т.е. в отношении CDR и особенностей связывания с эпитопами, то такие антитела можно применять в способах, представленных в настоящем описании, в дозе, указанной для полноразмерного антитела, такого как эпоритамаб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу биспецифического антитела вводят один раз каждую неделю (еженедельное введение) с использованием 21-дневных циклов. В одном из вариантов осуществления изобретения еженедельную дозу 24 мг или 48 мг вводят в течение трех и одной трети 21-дневных циклов (т.е. 10 раз; в день 15 цикла 1 и дни 1, 8 и 15 циклов 2-4). В одном из вариантов осуществления изобретения еженедельную дозу 24 мг вводят в течение трех и одной трети 21-дневных циклов (т.е. 10 раз; в день 15 цикла 1 и дни 1, 8 и 15 циклов 2-4). В одном из вариантов осуществления изобретения еженедельную дозу 48 мг вводят в течение трех и одной трети 21-дневных циклов (т.е. 10 раз; в день 15 цикла 1 и дни 1, 8 и 15 циклов 2-4). В некоторых вариантах осуществления изобретения после указанного еженедельного введения можно увеличивать интервал введения до введения один раз каждые три недели. В одном из вариантов осуществления изобретения введение один раз каждые три недели осуществляют с использованием двух или четырех 21-дневных циклов (т.е. два или четыре раза соответственно). В одном из вариантов осуществления изобретения введение один раз каждые три недели осуществляют с использованием двух 21-дневных циклов (т.е. два раза). В одном из вариантов осуществления изобретения введение один раз каждые три недели осуществляют с использованием четырех 21-дневных циклов (т.е. четыре раза). В некоторых вариантах осуществления изобретения после указанного введения один раз каждые три недели с использованием 21-дневных циклов можно увеличивать интервал введения до введения один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов, т.е. после введения один раз каждые три недели биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов осуществляют в течение всего периода лечения биспецифическим антителом, составляющего вплоть до 1 года. В одном из вариантов осуществления изобретения введение один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов можно осуществлять в течение

длительного периода, например, в течение по меньшей мере 1 цикла, по меньшей мере 2 циклов, по меньшей мере 3 циклов, по меньшей мере 4 циклов, по меньшей мере 5 циклов, по меньшей мере 6 циклов, по меньшей мере 7 циклов, по меньшей мере 8 циклов, по меньшей мере 9 циклов, по меньшей мере 10 циклов, по меньшей мере 11 циклов, по меньшей мере 12 циклов, по меньшей мере 13 циклов, по меньшей мере 14 циклов, по меньшей мере 15 циклов или 1-20 циклов, 1-19 циклов, 1-18 циклов, 1-17 циклов, 1-16 циклов, 1-15 циклов, 1-14 циклов, 1-13 циклов, 1-12 циклов, 1-10 циклов, 1-5 циклов, 5-20 циклов, 5-15 циклов, 5-10 циклов, 10-20 циклов, 10-15 циклов или 15-20 циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели, начиная с цикла 7 или цикла 9 (т.е. цикла, который начинается после окончания применения комбинации биспецифическое антитело + R-СНОР), вплоть до цикла 17 28-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели, начиная с цикла 7 или цикла 9, в течение всей продолжительности лечения биспецифическим антителом, составляющей вплоть до одного года от начала применения R-СНОР. В следующем варианте осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят, начиная с цикла 7 или цикла 9 28-дневных циклов, вплоть до прогрессирования заболевания (например, согласно критериям Лугано или LYRIC) или проявления неприемлемой токсичности.

В одном из вариантов осуществления изобретения еженедельную дозу биспецифического антитела вводят с использованием 21-дневных циклов в течение циклов 1-4 (которая может включать примирующие или промежуточные дозы, указанные ниже), вводимую один раз каждые три недели дозу биспецифического антитела вводят с использованием 21-дневных циклов в течение циклов 5-6 или 5-8, и вводимую один раз каждые четыре недели дозу вводят с использованием 28-дневных циклов, начиная с цикла 7 или 9 и далее, например, в течение циклов 7-17 или 9-17 или большего количества циклов, например, в течение всей продолжительности лечения биспецифическим антителом, составляющей вплоть до одного года, начиная с применения R-СНОР, или вплоть до прогрессирования заболевания или проявления у субъекта нежелательной токсичности. В некоторых вариантах осуществления изобретения

дозу, вводимую один раз каждые четыре недели в 28-дневных циклах, вводят в течение циклов 7-17 или 9-17.

5 Должно быть очевидно, что дозы, указанные в настоящем описании, можно обозначать также как полная или фиксированная доза в приведенных выше вариантах лечения, в которых, например, еженедельная доза, доза, вводимая один раз каждые три недели, и/или доза, вводимая каждые четыре недели, находятся на одном и том же уровне. Соответственно, при выборе дозы 48 мг предпочтительно при каждом еженедельном введении, при каждом введении один раз каждые три недели и при каждом введении каждые четыре недели 10 вводят одну и ту же дозу 48 мг. Перед введением дозы можно вводить примирующую или примирующую и последующую промежуточную (второе примирирование) дозу. Это может быть целесообразным, поскольку может способствовать снижению риска и тяжести синдрома высвобождения цитокинов (CRS), т.е. побочного действия, которое может возникнуть во время лечения 15 биспецифическим анти-CD3хCD20 антителом, указанным в настоящем описании. Указанные примирующая или примирующая и промежуточные дозы представляют собой более низкие дозы по сравнению с фиксированной или полной дозой.

20 Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения перед введением еженедельной дозы, составляющей 24 мг или 48 мг, можно вводить примирующую дозу биспецифического антитела. В одном из вариантов осуществления изобретения примирующую дозу вводят за две недели до введения первой еженедельно дозы 24 мг или 48 мг в цикле 1. В одном из вариантов осуществления изобретения примирующая доза составляет 0,16 мг 25 (или примерно 0,16 мг) полноразмерного биспецифического антитела. В одном из вариантов осуществления изобретения примирующую дозу 0,16 мг вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 24 мг в цикле 1. В одном из вариантов осуществления изобретения примирующую дозу 0,16 мг вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 48 мг в цикле 1.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения после введения примирующей дозы и до введения еженедельной дозы, составляющей 24 мг или 48 мг, вводят промежуточную дозу указанного биспецифического антитела. В одном из вариантов осуществления изобретения примирующую дозу вводят за

одну неделю до промежуточной дозы (т.е. в день 1 цикла 1), а промежуточную дозу вводят за одну неделю до введения первой еженедельной дозы, составляющей 24 мг или 48 мг (т.е. в день 8 цикла 1). Таким образом, примирующую дозу вводят в день 1, а промежуточную дозу вводят в день 8 перед введением первой еженедельной дозы, составляющей 24 мг или 48 мг, в день 15 цикла. В одном из вариантов осуществления изобретения промежуточная доза составляет 800 мкг (0,8 мг) или примерно 800 мкг (0,8 мг) полноразмерного биспецифического антитела. В одном из вариантов осуществления изобретения примирующую дозу 0,16 мг вводят за одну неделю до промежуточной дозы (т.е. в день 1 цикла 1), составляющей 0,8 мг, а промежуточную дозу вводят за одну неделю до первой еженедельной дозы 24 мг (т.е. в день 8 цикла 1). В одном из вариантов осуществления изобретения примирующую дозу 0,16 мг вводят за одну неделю до промежуточной дозы (т.е. в день 1 цикла 1), составляющей 0,8 мг, а промежуточную дозу вводят за одну неделю до первой еженедельной дозы 48 мг (т.е. в день 8 цикла 1).

Способы, представленные в настоящем описании, включают лечение людей, имеющих DLBCL, биспецифическим антителом, которое связывается с CD3 и CD20, в комбинации со стандартной схемой лечения ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизоном.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон вводят в дозах, принятых для стандартной схемы лечения R-СНОР, например, подтвержденных клиническими исследованиями, в соответствии с местными руководствами и/или согласно соответствующим местным этикеткам.

Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят в соответствии с принятыми местными этикетками для продукта или кратким описанием характеристик продукта (см., например, информацию о назначении RITUXAN[®] (ритуксимаб), доступную на сайте www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s54141bl.pdf). В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах, представленных в настоящем описании, применяют биоаналог ритуксимаба вместо ритуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят в соответствии с принятыми местными этикетками для продукта или кратким

описанием характеристик продукта (см., например, информацию о назначении предназначенного для инъекций циклофосфамида, доступную на сайте www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/012141s090,012142s1121bl.pdf).

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят в соответствии с принятыми местными этикетками для продукта или кратким описанием характеристик продукта (см., например, информацию о назначении предназначенного для инъекций препарата ADRIAMYCIN (Доксорубицин • HCl) (лиофилизированный) и предназначенного для инъекций препарата ADRIAMYCIN (Доксорубицин • HCL) (0,9%-ый хлорид натрия и вода),
10 доступную на сайте www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/062921s0221bl.pdf; информацию о назначении предназначенного для инъекций доксорубицина гидрохлорида и предназначенного для инъекций доксорубицина гидрохлорида, доступную на сайте
15 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050467s0701bl.pdf).

В некоторых вариантах осуществления изобретения винкристин вводят в соответствии с принятыми местными этикетками для продукта или кратким описанием характеристик продукта (см., например, информацию о назначении предназначенного для инъекций препарата винкристина сульфата, доступную на
20 сайте www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/071484s0421bl.pdf).

В некоторых вариантах осуществления изобретения в схеме R-СНОР преднизолон вводят вместо преднизона.

В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб вводят в соответствии с местными руководствами и местными этикетками. В некоторых
25 вариантах осуществления изобретения ритуксимаб в дозе, составляющей (или в дозе примерно составляющей) 375 мг/м^2 . В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят внутривенно.

В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб вводят один раз каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят один раз каждые три недели (Q3W) с использованием 21-
30 дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение ритуксимаба один раз каждые три недели осуществляют с использованием шести или восьми 21-дневных циклов (т.е. шесть или восемь раз соответственно). В

предпочтительных вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием шести 21-дневных циклов (т.е. шесть раз) в дозе 375 мг/м². В предпочтительных вариантах осуществления изобретения ритуксимаб вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием восьми 21-дневных циклов (т.е. восемь раз) в дозе 375 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят в соответствии с местными руководствами и местными этикетками. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят в дозе, составляющей (или в дозе примерно составляющей) 750 мг/м². В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят один раз каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид вводят один раз каждые три недели (Q3W) с использованием 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение циклофосфамида один раз каждые три недели осуществляют с использованием шести или восьми 21-дневных циклов (т.е. шесть или восемь раз соответственно). В предпочтительном варианте осуществления изобретения циклофосфамид вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием шести 21-дневных циклов (т.е. шесть раз) в дозе 750 мг/м². В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения циклофосфамид вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием восьми 21-дневных циклов (т.е. восемь раз) в дозе 750 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят в соответствии с местными руководствами и местными этикетками. В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят в дозе, составляющей (или в дозе примерно составляющей) 50 мг/м². В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят один раз каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения доксорубицин вводят один раз каждые три недели (Q3W) с использованием 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение доксорубицина один раз каждые три недели осуществляют с использованием

шести или восьми 21-дневных циклов (т.е. шесть или восемь раз соответственно). В предпочтительном варианте осуществления изобретения доксорубицин вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием шести 21-дневных циклов (т.е. шесть раз) в дозе 50 мг/м². В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения доксорубицин вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием восьми 21-дневных циклов (т.е. восемь раз) в дозе 50 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления изобретения винкристин вводят в соответствии с местными руководствами и местными этикетками. В некоторых вариантах осуществления изобретения винкристин вводят в дозе, составляющей (или в дозе примерно составляющей) 1,4 мг/м². В некоторых вариантах осуществления изобретения максимальная вводимая субъекту доза винкрестина составляет менее 2 мг. В другом варианте осуществления изобретения винкристин вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения винкристин вводят один раз каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения винкристин вводят один раз каждые три недели (Q3W) с использованием 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение винкрестина один раз каждые три недели осуществляют с использованием шести или восьми 21-дневных циклов (т.е. шесть или восемь раз соответственно). В предпочтительном варианте осуществления изобретения винкристин вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием шести 21-дневных циклов (т.е. шесть раз) в дозе менее 2 мг/м². В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения доксорубицин вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием восьми 21-дневных циклов (т.е. восемь раз) в дозе менее 2 мг/м². В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения винкристин вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием шести 21-дневных циклов (т.е. шесть раз) в дозе 1,4 мг/м². В другом наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения винкристин вводят внутривенно один раз каждые три недели с использованием восьми 21-дневных циклов (т.е. восемь раз) в дозе 1,4 мг/м².

В предпочтительном варианте осуществления изобретения ритуксимаб предпочтительно вводят в дозе 375 мг/м², циклофосфамид предпочтительно

вводят в дозе 750 мг/м², доксорубицин предпочтительно вводят в дозе 50 мг/м²,
винкристин предпочтительно вводят в дозе 1,4 мг/м², при этом ритуксимаб,
циклофосфамид, доксорубицин и винкристин предпочтительно вводят
внутривенно один раз каждые три недели с использованием шести 21-дневных
циклов.

5
10
15
20
25
30

В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят в соответствии с местными руководствами и местными этикетками. В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят в дозе, составляющей (или в дозе примерно составляющей) 100 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят внутривенно и/или орально. В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят орально.

В одном из вариантов осуществления изобретения преднизон вводят один раз в день в течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в 21-дневных циклах. В одном из вариантов осуществления изобретения преднизон вводят в течение шести или восьми 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-6 или циклов 1-8 21-дневных циклов). В одном из вариантов осуществления изобретения преднизон вводят один раз в день в дни 1-5 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят один раз в день в течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в течение шести или восьми 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-6 или циклов 1-8 21-дневных циклов). В предпочтительном варианте осуществления изобретения преднизон вводят внутривенно один раз в день в течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в течение шести 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-6 21-дневных циклов) в дозе 100 мг/день. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения преднизон вводят внутривенно один раз в день в течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в течение восьми 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-8 21-дневных циклов) в дозе 100 мг/день. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения преднизон вводят орально один раз в день в течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в течение шести 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-6 21-дневных циклов) в дозе 100 мг/день. В другом предпочтительном

варианте осуществления изобретения преднизон вводят орально один раз в день течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в течение восьми 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-8 21-дневных циклов) в дозе 100 мг/день. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения преднизон вводят внутривенно и/или орально один раз в день в течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в течение шести 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-6 21-дневных циклов) в дозе 100 мг/день. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения преднизон вводят внутривенно и/или орально один раз в день в течение пяти последовательных дней (т.е. в дни 1-5) в течение восьми 21-дневных циклов (например, в дни 1-5 циклов 1-8 21-дневных циклов) в дозе 100 мг/день.

В одном из вариантов осуществления изобретения дозу циклофосфамида или доксорубина снижают при обнаружении в субъекта связанной с циклофосфамидом или доксорубином гематологической токсичности в процессе цикла лечения, проведенного в соответствии со стандартными рекомендациями по лечению, например, указанными на этикетке продукта (см., например, в таблице 8 критерии модификации доз циклофосфамида и доксорубина (см. также таблицу 9).

В одном из вариантов осуществления изобретения дозу винкристина снижают при обнаружении у субъекта нарушенной печеночной функции, например, используя в качестве маркера уровни сывороточного билирубина. Например, если у субъекта уровни сывороточного билирубина составляют 2-3 мг/дл, то дозу винкристина снижают до 75% от принятой дозы. Если у субъекта уровни сывороточного билирубина составляют >3,0 мг/дл, то дозу винкристина снижают до 50% от принятой дозы. При улучшении гиперальбуминемии дозу винкристина можно повышать до принятых уровней.

В одном из вариантов осуществления изобретения дозу преднизона (или его эквивалента) снижают в соответствии с местными предписаниями. Например, при развитии у субъекта нежелательных явлений, связанных с кортикостероидом, и непереносимости дозы 100 мг/день (или ее эквивалента) дозу можно снижать не менее чем до 80 мг/день. В некоторых вариантах осуществления изобретения снижение дозы преднизона (или его эквивалента) осуществляют в режиме сужения.

В конкретных вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон вводят одновременно.

5 В других вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон вводят последовательно. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон вводят в один и тот же день. В одном из вариантов осуществления изобретения, когда биспецифическое антитело и R-СНОР вводят в один и тот же день, то преднизон вводят первым, ритуксимаб вводят вторым, циклофосфамид вводят третьим, доксорубицин вводят четвертым, винкристин вводят пятым и биспецифическое антитело вводят последним.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта подвергают премедикации и/или обработке с целью профилактики CRS до введения ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкрестина, преднизона и биспецифического антитела. В одном из вариантов осуществления изобретения преднизон в качестве компонента R-СНОР-схемы применяют в качестве кортикостероида для профилактики CRS.

20 В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин (например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

25 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-6: дозу 24 мг вводят в день 1;

30 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин

(например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

5 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-6: дозу 48 мг вводят в день 1;

10 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов, начиная с цикла 7 (например, с цикла 7 до цикла 15, с цикла 7 до цикла 17, с цикла 7 до цикла 20 или с цикла 7 вплоть до общей продолжительности лечения биспецифическим антителом, составляющей 1 год, начиная с применения R-CHOP). В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения ритуксимаб предпочтительно вводят в дозе 375 мг/м², циклофосфамид предпочтительно вводят в дозе 750 мг/м², доксорубицин предпочтительно вводят в дозе 50 мг/м², винкристин предпочтительно вводят в дозе 1,4 мг/м² и преднизон предпочтительно вводят в дозе 100 мг/день.

В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин (например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

30 (II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин (например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 48 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов, начиная с цикла 9 (например, с цикла 9 до цикла 15, с цикла 9 до цикла 17, с цикла 9 до цикла 20, или вплоть до общей продолжительности лечения биспецифическим антителом, составляющей 1 год, начиная с применения R-СНОР). В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения ритуксимаб предпочтительно вводят в дозе 375 мг/м², циклофосфамид предпочтительно вводят в дозе 750 мг/м², доксорубицин предпочтительно вводят в дозе 50 мг/м², винкристин предпочтительно вводят в дозе 1,4 мг/м² и преднизон предпочтительно вводят в дозе 100 мг/день.

В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин (например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело эпкоритамаб (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

(а) биспецифическое антитело эпкоритамаб вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-6: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

5 В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин (например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело эпоритамаб (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

10 (а) биспецифическое антитело эпоритамаб вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-6: дозу 48 мг вводят в день 1;

15 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело эпоритамаб вводят также один раз каждые четыре
20 недели с использованием 28-дневных циклов, начиная с цикла 7 (например, с цикла 7 до цикла 15, с цикла 7 до цикла 17, с цикла 7 до цикла 20 или с цикла 9 вплоть до общей продолжительности лечения биспецифическим антителом, составляющей 1 год, начиная с применения R-СНОР). В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения ритуксимаб предпочтительно вводят в
25 дозе 375 мг/м², циклофосфамид предпочтительно вводят в дозе 750 мг/м², доксорубицин предпочтительно вводят в дозе 50 мг/м², винкристин предпочтительно вводят в дозе 1,4 мг/м² и преднизон предпочтительно вводят в дозе 100 мг/день.

30 В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин (например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело эпоритамаб (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

(а) биспецифическое антитело эпоритамаб вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

5 (III) в циклах 5-8: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

10 В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), циклофосфамид (например, внутривенно), доксорубицин (например, внутривенно), винкристин (например, внутривенно), преднизон (например, внутривенно или орально) и биспецифическое антитело эпоритамаб (например, подкожно) вводят с использованием 21-дневных циклов, в которых:

(а) биспецифическое антитело эпоритамаб вводят следующим образом:

15 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 48 мг вводят в день 1;

20 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело эпоритамаб вводят также один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов, начиная с цикла 9 (например, с цикла 9 до цикла 15, с цикла 9 до цикла 17, с цикла 9 до цикла 20, или с цикла 9 вплоть до общей продолжительности лечения биспецифическим антителом, составляющей 1 год, начиная с применения R-СНОР). В двух указанных выше вариантах осуществления изобретения ритуксимаб предпочтительно вводят в дозе 375 мг/м², циклофосфамид предпочтительно вводят в дозе 750 мг/м², доксорубицин предпочтительно вводят в дозе 50 мг/м², винкристин предпочтительно вводят в дозе 1,4 мг/м² и преднизон предпочтительно вводят в дозе 100 мг/день.

25

30

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентам, которые рассматриваются как имеющие риск тромбоза, назначается профилактическое антитромботическое лечение, такое как низкие дозы аспирина (например, 70-100 мг). В конкретных вариантах осуществления изобретения субъектам с имеющим в анамнезе тромбоз глубоких вен (DVT) или тромбоэмболию легочной артерии (PE) назначают антикоагулянтную терапию.

В одном из вариантов осуществления изобретения субъект, подвергающийся лечению с помощью способов, представленных в настоящем описании, имеет задокументированную DLBCL (*de novo* или с гистологической трансформацией из вялотекущих (индолентных) лимфом, за исключением CLL) согласно классификации ВОЗ 2016 г. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения субъект имеет DLBCL, NOS (не уточненную). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет DLBCL с «двойным попаданием» и «тройным попаданием», которая согласно классификации ВОЗ 2016 г относится к HGBCL с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет фолликулярную лимфому степени 3В.

В одном из вариантов осуществления изобретения субъект с DLBCL имеет балл ≥ 3 согласно пересмотренному международному прогностическому индексу (R-IPI), например, R-IPI-балл 3, 4 или 5. Согласно IPI факторы риска включают (1) стадию III или IV согласно классификации Ann Arbor, (2) возраст >60 лет, (3) повышенный уровень лактатдегидрогеназы, (4) балл общего состояния по шкале ECOG ≥ 2 и (5) более 1 экстранодального сайта. Классификация согласно R-IPI-балла основывается на количестве указанных выше факторов риска (1)-(5). Группы риска по R-IPI классифицируются как очень хорошие (0 факторов риска IPI), хорошие (1 или 2 фактора риска IPI) и плохие (3-5 факторов риска IPI). R-IPI применяют для субъектов с впервые диагностированной DLBCL, которые получали R-СНОР в качестве терапии первой линии (см., например, информацию, касающуюся R-IPI, представленную, например, у Sehn и др., Blood 109, 2007, сс. 1857-1871).

В одном из вариантов осуществления изобретения субъект с DLBCL ранее не подвергался терапии по поводу DLBCL или фолликулярной лимфомы степени 3В.

В одном из вариантов осуществления изобретения субъект имеет статус общего состояния по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) (ECOG PS) 0, 1 или 2. Информацию, касающуюся баллов ECOG PS, можно почерпнуть, например, из публикации Окен и др., Am J Clin Oncol 5(6), декабрь 1982 г., сс. 649-655).

В одном из вариантов осуществления изобретения субъект имеет поддающееся измерению с помощью КТ или МРТ заболевание, определяемое как (а) ≥ 1 поддающегося измерению узлового поражения (длинная ось $> 1,5$ см и короткая ось $> 1,0$ см) или ≥ 1 поддающегося измерению экстранодального поражения (длинная ось > 1 см).

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет приемлемую функцию органов, определяемую на основе следующих показателей: (а) $ANC \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, (б) количество тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии инфильтрации костного мозга или спленомегалии, (в) уровень ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, (г) уровень общего билирубина $\leq 2 \times \text{ULN}$, (д) eGFR > 50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта) и (е) PT, INR и aPTT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (если только не назначен антикоагулянт).

В одном из вариантов осуществления изобретения у субъекта отсутствуют серьезные аллергические или анафилактические реакции на терапию антителом к CD20, любым компонентом CHOP (т.е. на лечение циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизоном) или на терапию биспецифическим антителом, или не известно об аллергии на любой компонент или эксципиента ритуксимаба, CHOP и/или биспецифического антитела, или о его непереносимости.

В одном из вариантов осуществления изобретения субъект ранее не подвергался лечению DLBCL (за исключением биопсии узлов). В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта отсутствуют противопоказания, касающиеся какого-либо индивидуального лекарственного средства в схеме R-CHOP.

В одном из вариантов осуществления изобретения у субъекта отсутствуют клинически значимые заболевания сердца, включая (а) инфаркт миокарда в течение одного года до введения первой дозы биспецифического антитела или нестабильное или неконтролируемое заболевание/состояние, связанное с

сердечной функцией или влияющее на нее (например, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность класса III-IV согласно классификации NYHA), сердечная аритмия (степени 2 или выше согласно классификации СТСАЕ, версия 4) или клинически значимые отклонения на ЭКГ и/или (б) ЭКГ в 12 отведениях, на которой исходный QTcF >470 мс.

Человек, который получает лечение, указанное в настоящем описании, может представлять собой пациента, соответствующего одному или нескольким критериям включения, изложенным в примере 3, или не соответствующего одному или нескольким критериям исключения, изложенным в примере 3.

Способы, представленные в настоящем описании, являются ценными для лечения DLBCL, такой как ранее не леченная DLBCL с высоким риском (IPI или R-IPI ≥ 3). Лечение проводят непрерывно, используя, например, схемы лечения, представленные в настоящем описании. Однако лечение можно прекращать при проявлении прогрессирования заболевания или возникновении неприемлемой токсичности.

Ответ субъектов с DLBCL на лечение с использованием способов, представленных в настоящем описании, можно оценивать согласно критериям ответа Лугано для злокачественных лимфом (Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma) (которые обозначают также в настоящем описании как «критерии Лугано») и/или критериям ответа лимфом на иммунотерапию (иммуномодуляторную терапию) (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) (которые обозначают также в настоящем описании как «LYRIC»), которые описаны в примере 3. В одном из вариантов осуществления изобретения полный ответ (CR), частичный ответ (PR) и стабильное течение болезни (SD) оценивают с использованием критериев Лугано. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентов, у которых проявляется прогрессирование заболевания, обозначенных также как пациенты с прогрессирующим заболеванием (PD) согласно критериям Лугано, дополнительно оценивают с использованием критериев LYRIC. Более подробная информация о системе критериев/классификации Лугано, включая определения полного ответа, частичного ответа, отсутствия ответа/стабильного течения заболевания и прогрессирования заболевания, представлена у Cheson и др., J Clin Oncol 32, 2014, сс. 3059-3068, содержание публикации включено в

настоящее описание в качестве ссылки (см., в частности, таблицу 3 у Cheson и др., 2014). Более подробная информация, касающаяся LYRIC, представлена в таблице 11.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекты лечат с помощью способов, представленных в настоящем описании, вплоть до проявления у них прогрессирующего заболевания (PD), например, установленного на основе критериев Лугано и/или LYRIC. В одном из вариантов осуществления изобретения субъекты лечат с помощью способов, представленных в настоящем описании, вплоть до проявления у них

10 прогрессирующего заболевания (PD), установленного на основе и критериев Лугано и критериев LYRIC. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекты лечат с помощью способов, представленных в настоящем описании, в течение всего периода лечения биспецифическим антителом, составляющего вплоть до 1 года, начиная с применения R-CHOP).

15 У субъектов, которых лечат с помощью способов, представленных в настоящем описании, предпочтительно происходит улучшение по меньшей мере одного признака DLBCL. В одном из вариантов осуществления изобретения улучшение измеряют по снижению количества и/или размера поддающихся измерению опухолевых очагов поражений. В некоторых вариантах

20 осуществления изобретения поражения можно измерять на пленках компьютерной томографии (КТ), эмиссионной позитронной томографии (ПЭТ-КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). В некоторых вариантах осуществления изобретения для оценки реакции на терапию можно применять цитологическое или гистологическое исследование можно применять. В

25 некоторых вариантах осуществления изобретения для оценки ответа на терапию можно применять аспират костного мозга и биопсию костного мозга.

В одном из вариантов осуществления изобретения у субъекта, которого подвергали лечению, обнаруживают полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или стабильное течение заболевания (SD) согласно критериям Лугано и/или

30 LYRIC (см., например, таблицу 11). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, представленные в настоящем описании, приводят по меньшей мере к одному терапевтическому действию, выбранному из пролонгированной выживаемости, такой как выживаемость без

прогрессирования или общая выживаемость, необязательно по сравнению с другой терапией или введением плацебо.

При использовании для лечения людей способов, основанных на подходах, в которых применяют иммунные клетки и биспецифические антитела, функцией которых является активация иммунных эффекторных клеток, например, путем вовлечения CD3, может возникать синдром высвобождения цитокинов (CRS) (Lee и др., Biol Blood Marrow Transplant 25, 2019, сс. 625-38, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения наряду с осуществлением способов, представленных в настоящем описании, осуществляют смягчение последствий CRS. В рамках смягчения последствий CRS перед введением полной дозы (например, 24 мг или 48 мг) согласно указанной в настоящем описании схеме осуществляют выбор примирующей дозы и/или промежуточной дозы. CRS можно классифицировать в соответствии со стандартной практикой (например, описанной у Lee и др., Biol Blood Marrow Transplant 25(4), апреля 2019 г., сс. 625-638, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки). CRS может включать чрезмерное высвобождение цитокинов, например, провоспалительных цитокинов, например, IL-6, TNF-альфа или IL-8, что может приводить к таким нежелательным воздействиям, как лихорадка, тошнота, рвота и озноб. Таким образом, несмотря на уникальную противоопухолевую активность биспецифических антител, таких как экоритамаб, их иммунологический механизм действия может запускать нежелательные «побочные» действия, т.е. индуцировать нежелательные воспалительные реакции. По этой причине для смягчения возможных симптомов CRS пациентов можно дополнительно подвергать сопутствующему лечению, профилактике и/или премедикации, например, с помощью анальгетиков, жаропонижающих средств и/или противовоспалительных средств.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения лечение людей с помощью способов, представленных в настоящем описании, предусматривает профилактику CRS. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения профилактика включает введение субъекту кортикостероида. В одном из вариантов осуществления изобретения профилактическое средство (например, кортикостероид) вводят в тот же день,

что и биспецифическое антитело. Профилактическое средство (например, кортикостероид) можно вводить также и в последующие дни. В некоторых вариантах осуществления изобретения профилактическое средство (например, кортикостероид) дополнительно вводят в последующие дни 2, 3 и 4. Должно
5 быть очевидно, что последующие дни 2, 3 и 4, когда речь идет о дальнейшем медикаментозном лечении, таком как профилактика, относятся к введению биспецифического антитела, которое вводят в день 1. Например, когда при осуществлении цикла лечения антитело вводят в день 15 и также применяют профилактическое средство, то дни введения профилактического средства, соответствующие дням 2, 3 и 4, представляют собой дни цикла 16, 17 и 18. В
10 некоторых вариантах осуществления изобретения профилактическое средство вводят в день, в который вводят биспецифическое антитело, и в последующие дни 2-4. Когда указанное профилактическое средство вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело, то профилактическое средство предпочтительно вводят за 30-120 мин до введения биспецифического антитела. Кортикостероид, применяемый для профилактики CRS, в способах, представленных в настоящем описании, предпочтительно представляет собой преднизон, поскольку он является компонентом R-СНОР-схемы. Таким образом, в предпочтительных вариантах осуществления изобретения кортикостероид представляет собой
20 преднизон. В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон вводят, используя внутривенную дозу 100 мг или эквивалентную ей дозу, включая оральную дозу. Примеры кортикостероидных эквивалентов преднизолона наряду с эквивалентами доз, которые можно применять для профилактики CRS, представлены в таблице 5.

25 Касательно профилактики CRS, когда биспецифическое антитело (например, элкоритамаб) вводят в дни, в которые вводят также R-СНОР (например, день 1 каждого 21-дневного цикла), подразумевается, что R-СНОР-схема уже включает представляющий собой кортикостероид компонент для профилактики CRS (т.е. преднизон или его эквивалент), также как и
30 последующее введение кортикостероидов для профилактики CRS, например, в последующие дни 2, 3 и 4. Однако, если биспецифическое антитело не вводят в течение примерно 30-120 мин после введения преднизона, представляющего собой компонент R-СНОР, то в некоторых вариантах осуществления

изобретения в этот день можно вводить дополнительную дозу кортикостероида для профилактики CRS. Однако в последующие дни, например, в дни 2, 3 и 4 после дня 1, в который осуществляли введение R-СНОР и биспецифического антитела, вводят только одну дозу преднизона (т.е. доза служит как для

5 профилактики CRS при введении биспецифического антитела, так и является дозой компонента R-СНОР-схемы). В дни, в которые вводят биспецифическое антитело без применения R-СНОР (например, в дни 8 и 15 21-дневных циклов), вводят преднизон или его эквивалент в качестве профилактики CRS, например, в сочетании с премедикацией (например, антигистаминные

10 препараты/жаропонижающие средства), которая описана ниже.

В одном из вариантов осуществления изобретения, когда преднизон вводят в качестве компонента R-СНОР-схемы в дни 1-5 21-дневного цикла (например, цикла 1), а биспецифическое антитело вводят в день 1 указанного цикла, то дополнительный кортикостероид для профилактики CRS не применяют, при

15 условии, что преднизон в качестве компонента R-СНОР вводят примерно за 30-120 мин до биспецифического антитела (т.е. не осуществляют введение двойной дозы кортикостероида). В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда преднизон вводят в качестве компонента R-СНОР-схемы в дни 1-5 21-дневного цикла (например, цикла 1), а биспецифическое антитело вводят в день

20 1 указанного цикла, дополнительный кортикостероид (например, преднизон в дозе 100 мг или его эквивалент) вводят для профилактики CRS перед введением биспецифического антитела, если преднизон в качестве компонента R-СНОР вводят более чем за 120 мин до биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если R-СНОР не применяют в день 1 21-

25 дневного цикла и поэтому преднизон в качестве компонента R-СНОР-схемы не вводят субъекту в тот же день, что и биспецифическое антитело, то субъекту вводят кортикостероид, такой как преднизон или его эквивалент, для профилактики CRS.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления изобретения лечение

30 людей с помощью способов, представленных в настоящем описании, предусматривает премедикацию для уменьшения реакций на инъекции. В одном из вариантов осуществления изобретения премедикация включает введение антигистаминных препаратов. В некоторых вариантах осуществления

изобретения премедикация включает введение жаропонижающих средств. В следующих вариантах осуществления изобретения премедикация включает системное введение антигистаминных препаратов и жаропонижающих средств.

Примером антигистаминного препарата, который можно применять для премедикации, является дифенгидрамин. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения антигистаминный препарат, применяемый для премедикации, представляет собой дифенгидрамин. В одном из вариантов осуществления изобретения дифенгидрамин вводят внутривенно или орально в дозе 50 мг или эквивалентной дозе. Примером жаропонижающего средства, которое можно применять для премедикации, является ацетаминофен. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения жаропонижающее средство, применяемое для премедикации, представляет собой ацетаминофен. В одном из вариантов осуществления изобретения ацетаминофен применяют в оральной дозе 650-1000 мг или в эквивалентной дозе. В некоторых вариантах осуществления изобретения премедикацию осуществляют в тот же день, что и введение биспецифического антитела, например, за 30-120 мин до введения биспецифического антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антигистаминный препарат (например, дифенгидрамин) вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело, например, перед инъекцией биспецифического антитела, например, за 30-120 мин до введения биспецифического антитела, используя внутривенную или оральную дозу, составляющую (или примерно составляющую) 50 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения жаропонижающее средство (например, ацетаминофен) вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело, например, перед инъекцией биспецифического антитела, например, за 30-120 мин до введения биспецифического антитела, в оральной дозе, составляющей (или примерно составляющей) 650-1000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигистаминный препарат (например, дифенгидрамин) и жаропонижающее средство (например, ацетаминофен) вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело, например, перед инъекцией биспецифического антитела, например, за 30-120 мин до введения биспецифического антитела, используя внутривенную или

оральную дозу, составляющую (или примерно составляющую) 50 мг, и оральную дозу, составляющую (или примерно составляющую) 650-1000 мг соответственно.

Премедикацию и/или профилактику CRS можно использовать по меньшей мере на начальной фазе лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения премедикацию и/или профилактику осуществляют при первых четырех введениях биспецифического антитела. Например, премедикацию и/или профилактику можно осуществлять согласно схеме, указанной в настоящем описании, при трех введениях биспецифического антитела в первом 21-дневном цикле. В одном из вариантов осуществления изобретения в день 1 первого и второго 21-дневных циклов преднизон в качестве компонента R-CHOP-схемы служит в качестве кортикостероида для профилактики CRS.

Как правило, риск развития реакций во время первоначального лечения снижается после нескольких введений, например, после первых четырех введений (три введения в первом цикле и первое введение во втором цикле). Поэтому профилактику CRS можно прекращать и в том случае, если у человека не проявляется CRS после четырех введений. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения премедикацию и/или профилактику осуществляют в цикле 1 и начале цикла 2 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения премедикацию осуществляют в цикле 1 и начале цикла 2 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления изобретения профилактическую обработку осуществляют в цикле 1 и начале цикла 2 21-дневных циклов. Однако, если у человека проявляется CRS степени, превышающей 1, то профилактику CRS можно продолжать. Аналогично этому, премедикацию можно при необходимости продолжать. Оценку CRS можно осуществлять согласно критериям, изложенным в таблицах 6 и 7.

В следующем варианте осуществления изобретения в способах, представленных в настоящем описании, профилактику осуществляют при втором и третьем введениях биспецифического антитела в цикле 2 21-дневных циклов, если у субъекта проявляется CRS степени, превышающей 1, после первого введения биспецифического антитела в цикле 2 21-дневных циклов, т.е. профилактику CRS продолжают во втором 21-дневном цикле, если у субъекта проявляется CRS степени, превышающей 1, после первого (т.е. после четвертого введения) введения биспецифического антитела в цикле 2 (т.е. в день 1 цикла 2

21-дневных циклов). Кроме того, профилактику можно продолжать во время последующего цикла, если при последнем введении биспецифического антитела в предыдущем цикле у человека проявляется CRS степени, превышающей 1.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения

5 профилактику продолжают в последующем цикле, если при последнем введении биспецифического антитела в предыдущем цикле у субъекта проявляется CRS степени, превышающей 1. Любую премедикацию при необходимости можно осуществлять во время второго цикла (т.е. цикла 2). Дополнительную премедикацию при необходимости можно осуществлять также в последующих
10 циклах.

В одном из вариантов осуществления изобретения осуществляют премедикацию и профилактику CRS, при этом премедикация включает применение антигистаминного препарата, такого как дифенгидрамин (например, во внутривенной или оральной дозе 50 мг или в эквивалентной дозе), а

15 профилактика включает применение жаропонижающего средства, такого как ацетаминофен (например, в оральной дозе 650-1000 мг или в эквивалентной дозе), и кортикостероида, такого как преднизон (например, во внутривенной дозе 100 мг или в эквивалентной дозе). В некоторых вариантах осуществления изобретения применяемое для премедикации и профилактики средство вводят за
20 30-120 мин до введения биспецифического антитела. В последующие дни 2, 3 и 4 для дополнительной профилактики осуществляют системное введение кортикостероида, такого как преднизон (например, во внутривенной дозе 100 мг или в эквивалентной дозе). В некоторых вариантах осуществления изобретения режим премедикации и профилактики предпочтительно используют во время
25 первых четырех введений биспецифического антитела, например, во время первого 21-дневного цикла и начала второго 21-дневного цикла введения биспецифического антитела, указанного в настоящем описании. Кроме того, последующие циклы, например, в случае проявления CRS степени, превышающей 1, во время последнего введения в предыдущем цикле, могут
30 включать такой же режим введения, если премедикация в качестве компонента режима введения, является необязательной. Однако, как уже отмечалось выше, кортикостероид в качестве компонента профилактики CRS можно не вводить субъекту при первом введении биспецифического антитела в день 1 и

последующие дни 2-4 каждого 21-дневного цикла, если преднизон вводят в качестве компонента R-CHOP-схемы.

В процессе лечения человека с DLBCL с использованием доз и схем лечения, указанных в настоящем описании, можно успешно контролировать CRS, осуществляя одновременно эффективный контроль и/или лечение DLBCL. Как описано в примерах, при лечении с использованием способов, представленных в настоящем описании, у субъектов может проявляться контролируемый CRS. В некоторых случаях у субъектов, получающих лечение, представленное в настоящем описании, может развиваться CRS степени 1, классифицированный в соответствии со стандартной практикой. В других случаях у субъектов может развиваться контролируемый CRS степени 2, классифицированный в соответствии со стандартной практикой. Таким образом, у субъектов в процессе лечения, представленного в настоящем описании, может возникать контролируемый CRS степени 1 или степени 2, классифицированный в соответствии со стандартной практикой. Согласно стандартной классификации CRS степени 1 включает лихорадку по меньшей мере до 38°C, отсутствие гипотензии и гипоксии, а CRS степени 2 включает лихорадку по меньшей мере до 38°C плюс гипотензию, не требующую применения вазопрессоров, и/или гипоксию, требующую подачу кислорода через носовую канюлю с низким расходом или продувку. Указанный контролируемый CRS может возникать во время цикла 1. У людей, получающих лечение, представленное в настоящем описании, в процессе лечения может возникать также CRS степени, превышающей 2, классифицированный в соответствии со стандартной практикой. Так, люди, получающие лечение, представленное в настоящем описании, в процессе указанного лечения могут иметь также CRS степени 3, классифицированный в соответствии со стандартной практикой. Указанный контролируемый CRS может возникать также во время цикла 1 и последующих циклов.

У людей, получающих лечение с применением способов, представленных в настоящем описании, также могут проявляться пирексия, усталость и реакции в месте инъекции. У них могут проявляться также нейротоксичность, парциальные припадки, аграфия, связанная с CRS, или спутанное состояние, связанное с CRS.

Как указано выше, у субъектов в процессе лечения с применением способов, представленных в настоящем описании, может развиваться CRS, несмотря на профилактику CRS. Критерии оценки CRS описаны в таблицах 6 и 7.

5 В предпочтительном варианте осуществления изобретения субъекту вводят антибиотики, если у субъекта развивается CRS степени 1, т.е. субъектов, у которых развился CRS степени 1, лечат антибиотиками, если у них присутствует инфекция. В некоторых вариантах осуществления изобретения прием антибиотиков продолжается до тех пор, пока не пройдет нейтропения, если она
10 присутствует. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектов с CRS степени 1, у которых проявляются конституциональные симптомы, лечат с помощью НСПВС.

В одном из вариантов осуществления изобретения субъектов, у которых развился CRS степени 2, лечат с помощью болюсного внутривенного введения жидкости и/или дополнительной подачи кислорода. В одном из вариантов
15 осуществления изобретения субъектов, у которых развился CRS степени 2, лечат с помощью вазопрессора (например, норэпинефрина). В одном из вариантов осуществления изобретения субъектов, у которых развился CRS степени 2 с сопутствующими заболеваниями, лечат с помощью тоцилизумаба
20 (гуманизованного антитела к IL-6-рецептору, поступающего в продажу, например, под товарным знаком АСТЕМРА®). В одном из вариантов осуществления изобретения субъектов, у которых развился CRS степени 2, лечат тоцилизумабом и стероидом. В одном из вариантов осуществления изобретения стероид представляет собой дексаметазон. В одном из вариантов осуществления изобретения
25 стероид представляет собой метилпреднизолон. В следующем варианте осуществления изобретения субъекту, который одновременно имеет ICANS (синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками), вводят дексаметазон. В следующем варианте осуществления изобретения, если у субъекта не происходит улучшение симптомов CRS в пределах, например, 6 ч, или если состояние субъекта
30 начинает ухудшаться после первоначального улучшения, то ему вводят вторую дозу тоцилизумаба в сочетании с дозой кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если субъект не дает реакцию на

тоцилизумаб после трех введений, то субъекта подвергают дополнительной противоцитокиновой терапии, например, с использованием антитела к IL-6 (например, силтуксимаба) или антагониста IL-1R (например, анакинры).

5 В одном из вариантов осуществления изобретения субъекты, у которых развился CRS степени 3, получают вазопрессорную поддержку (например, норэпинефрином) и/или дополнительный кислород. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектов, у которых развился CRS степени 3, лечат тоцилизумабом. В одном из вариантов осуществления изобретения субъектов, у которых развился CRS степени 3, лечат тоцилизумабом в комбинации со
10 стероидами (например, дексаметазоном или его эквивалентом метилпреднизолоном). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту, который одновременно имеет ICANS, вводят дексаметазон. В следующем варианте осуществления изобретения, если субъект не дает реакцию на тоцилизумаб после трех введений, то субъекта подвергают дополнительной
15 противоцитокиновой терапии, например, с использованием антитела к IL-6 (например, силтуксимаба) или антагониста IL-1R (например, анакинры).

В одном из вариантов осуществления изобретения субъекты, у которых развился CRS степени 4, получают вазопрессорную поддержку (например, норэпинефрином) и/или дополнительный кислород (например, вентиляция
20 легких под положительным давлением, такая как CPAP, BiPAP, интубация или искусственная вентиляция легких). В одном из вариантов осуществления изобретения субъектам, у которых развился CRS степени 4, вводят по меньшей мере два вазопрессора. В одном из вариантов осуществления изобретения субъектам, у которых развился CRS степени 4, вводят тоцилизумаб и стероид
25 (например, дексаметазон или его эквивалент метилпреднизолон). В следующем варианте осуществления изобретения субъекту, который одновременно имеет ICANS, вводят дексаметазон. Если субъект не дает реакцию на тоцилизумаб после трех введений, то субъекта подвергают дополнительной
30 противоцитокиновой терапии, например, с использованием антитела к IL-6 (например, силтуксимаба) или антагониста IL-1R (например, анакинры). В некоторых вариантах осуществления изобретения, если субъект не дает реакцию на тоцилизумаб, то лечение тоцилизумабом заменяют на лечение антителом к IL-6 (например, силтуксимабом). В некоторых вариантах осуществления

изобретения, если субъект не дает реакцию на тоцилизумаб, то лечение тоцилизумабом заменяют на лечение антагонистом IL-1R (например, анакинрой).

В некоторых вариантах осуществления изобретения человек получает лечение для профилактики синдрома лизиса опухоли (TLS), т.е. субъекта лечат с целью профилактики TLS. Классификацию и градацию синдрома лизиса опухоли можно осуществлять с использованием методов, известных в данной области, например, описанных у Howard и др., N Engl J Med 364, 2011, сс. 1844-1854 и у Coiffier и др., J Clin Oncol 26, 2008, сс. 2767-2778. В некоторых вариантах осуществления изобретения профилактика (профилактическое лечение) TLS включает введение одного или нескольких средств, снижающих уровень мочевой кислоты, перед введением биспецифического антитела, т.е. профилактика TLS включает введение одного или нескольких средств, снижающих уровень мочевой кислоты, перед введением биспецифического антитела. Примеры средств, снижающих уровень мочевой кислоты, включают аллопуринол и расбуриказу. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения профилактическое лечение TLS включает введение расбуриказы. В одном из вариантов осуществления изобретения профилактическое лечение TLS включает введение аллопуринола. В одном из вариантов осуществления изобретения профилактическое лечение TLS включает введение аллопуринола и расбуриказы перед введением биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если у субъекта обнаружены признаки TLS, то можно применять поддерживающую терапию, такую как введение расбуриказы.

Субъектов, получающих ритуксимаб в соответствии со способами, представленными в настоящем описании, можно лечить с помощью поддерживающих терапий. В одном из вариантов осуществления изобретения поддерживающие терапии включают (но не ограничиваясь только ими) (а) премедикацию ацетаминофеном (например, 650 мг орально), дифенгидраминем (например, 50-100 мг внутривенно или орально) и стероидами, например, за 30-60 мин до начала каждой инфузии ритуксимаба, (б) профилактическое лечение пневмоцистной пневмонии, (в) профилактику ЦНС в соответствии со стандартной местной практикой (например, метотрексатом), (г) низкие дозы

аспирина (например, 70-100 мг ежедневно) или другое профилактическое антитромботическое лечение субъектов, которые не имеют в анамнезе тромбоз глубоких вен (DVT) или тромбоэмболию легочной артерии (PE) в течение 5 лет до начала лечения и которые рассматриваются как имеющие стандартный риск тромбоза, и/или (д) антикоагулянтную терапию для субъектов, которые имеют в анамнезе DVT или PE в течение 5 лет до начала лечения.

В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело, применяемое в способах, представленных в настоящем описании, вводят подкожно, и, таким образом, его приготавливают в виде такой фармацевтической композиции, которая является пригодной для подкожного (s.c.) введения, т.е. имеет состав и/или концентрацию, которые допускают фармацевтически приемлемое s.c.-введение в дозах, указанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения подкожное введение осуществляют с помощью инъекции. Например, ранее описаны (см., например, WO 2019/155008, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки) препаративные формы DuoBody-CD3xCD20, которые можно применять в качестве препаративных форм для подкожного введения и в способах, представленных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело можно приготавливать с использованием тригидрата ацетата натрия, уксусной кислоты, гидроксида натрия, сорбита, полисорбата 80 и воды для инъекций, и эта композиция имеет pH 5,5 или примерно 5,5. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело находится в виде концентрата с концентрацией 5 мг/мл или 60 мг/мл. В других вариантах осуществления изобретения требуемую для подкожной инъекции дозу биспецифического антитела получают путем восстановления до объема примерно 1 мл.

В одном из вариантов осуществления изобретения приемлемая фармацевтическая композиция биспецифического антитела может содержать биспецифическое антитело, 20-40мМ ацетат, 140-160мМ сорбит и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80, и иметь pH 5,3-5,6. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая препаративная форма может содержать антитело в концентрации 5-100 мг/мл, например, биспецифическое антитело в концентрации 48 или 60 мг/мл, 30мМ ацетат,

150мМ сорбит, 0,04% (мас./об.) полисорбата 80, и иметь рН 5,5. Такую препаративную форму можно разводить, например, буфером для препаративной формы, для обеспечения правильного дозирования и подкожного введения.

Объем фармацевтической композиции подбирают соответствующим образом, чтобы обеспечивать возможность подкожного введения антитела. Например, для введения можно использовать объем в диапазоне от примерно 0,3 мл до примерно 3 мл, например, от 0,3 мл до 3 мл. Подлежащий введению объем может составлять 0,5 мл, 0,8 мл, 1 мл, 1,2 мл, 1,5 мл, 1,7 мл, 2 мл или 2,5 мл или примерно 0,5 мл, примерно 0,8 мл, примерно 1 мл, примерно 1,2 мл, примерно 1,5 мл, примерно 1,7 мл, примерно 2 мл или примерно 2,5 мл. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 0,5 мл или примерно 0,5 мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 0,8 мл или примерно 0,8 мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 1 мл или примерно 1 мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 1,2 мл или примерно 1,2 мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 1,5 мл или примерно 1,5 мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 1,7 мл или примерно 1,7 мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 2 мл или примерно 2 мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения подлежащий введению объем составляет 2,5 мл или примерно 2,5 мл.

В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб приготавливают в виде фармацевтической композиции, содержащей эксципенты, фармацевтически приемлемые для введения (например, для внутривенного введения) в соответствии с местными стандартами медицинской помощи, например, в соответствии с местными руководствами или местными этикетками для продукта. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб приготавливают в виде стерильного прозрачного бесцветного не содержащего консервантов жидкого концентрата для внутривенного введения. В одном из вариантов осуществления изобретения ритуксимаб поставляют в концентрации 10 мг/мл в содержащих либо 100 мг/10

мл, либо 500 мг/50 мл флаконах для однократного использования. В некоторых вариантах осуществления изобретения ритуксимаб приготавливают в виде предназначенной для инъекции композиции, содержащей полисорбат 80 (0,7 мг/мл), дигидрат цитрата натрия (7,35 мг/мл), хлорид натрия (9 мг/мл) и воду, с рН 6,5.

В одном из вариантов осуществления изобретения циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон приготавливают в виде фармацевтической композиции, содержащей эксципиенты, фармацевтически приемлемые для введения (например, для внутривенного введения) в соответствии с местными стандартами медицинской помощи, например, в соответствии с местными руководствами или местными этикетками для продукта, или в соответствии с указаниями производителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон разводят из маточного раствора или восстанавливают, если они находятся в лиофилизированной форме, согласно, например, инструкциями на этикетке продукта (например, с помощью 0,9% физиологического раствора). В некоторых вариантах осуществления изобретения преднизон приготавливают в виде фармацевтической композиции для орального введения.

В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело, применяемое в способах, представленных в настоящем описании, содержит:

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3 ϵ (эпсилон), и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 6, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7; и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область и VL-область, в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в аминокислотной последовательности SEQ ID NO:

13, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14.

CDR1-, CDR2- и CDR3-участки можно идентифицировать в переменных областях тяжелых и легких цепей с использованием методов, известных в данной области. CDR-участки из указанных переменных областей тяжелой и легких цепей можно определять в соответствии с IMGT (см. Lefranc и др., Nucleic Acids Research 27, 1999, сс. 209-212 и Brochet. Nucl Acids Res. 36, 2008, сс. 503-508).

В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит:

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3ε (эпсилон), и содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 4, последовательности GTN и SEQ ID NO: 5 соответственно; и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11, последовательности DAS и SEQ ID NO: 12 соответственно.

В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит:

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3ε (эпсилон), и содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область. В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело и имеет инертную Fc-область. В некоторых вариантах осуществления изобретения первое связывающее плечо, специфическое для CD3, имеет происхождение из гуманизированного антитела, например, из полноразмерного антитела IgG1, λ (лямбда), такого как H1L1, описанное в WO 2015/001085 (включена в настоящее описание в качестве ссылки), и/или второе связывающее плечо, специфическое для CD20, имеет происхождение из человеческого антитела, например, из полноразмерного антитела IgG1, κ (каппа), такого как клон 7D8, описанный в WO 2004/035607 (включена в настоящее описание в качестве ссылки).

Биспецифическое антитело можно получать из двух полумолекул антител, при этом каждая из двух полумолекул антител содержит, например, соответствующие первое и второе связывающие плечи, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25 и SEQ ID NO: 26 и 27. Полуантитела можно получать в CHO-клетках и биспецифические антитела получать, например, с помощью обмена Fab-плечей. В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой функциональный вариант DuoBody-CD3 \times CD20.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3 ϵ (эпсилон), и содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 6, или VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами), и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 7, или

VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами); и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 13, или VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами), и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 14, или VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами).

В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит:

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3ε (эпсилон), и содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3ε (эпсилон), и содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 24, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 25, или

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами); и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 26, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 27, или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, с аминокислотными заменами).

В биспецифическом антителе можно использовать различные константные области или их варианты. В одном из вариантов осуществления изобретения антитело содержит константную область IgG, такую как константная область человеческого IgG1, например, константную область человеческого IgG1, указанную в SEQ ID NO: 15, или любого другого пригодного аллотипа IgG1. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью человеческого IgG1. В некоторых вариантах осуществления изобретения первое связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из гуманизированного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, λ (лямбда). В одном из вариантов осуществления изобретения первое связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из гуманизированного антитела, например, из полноразмерного антитела IgG1, λ (лямбда), и, таким образом, содержит константную область легкой λ -цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения первое связывающее плечо содержит константную область легкой λ -цепи, указанную в SEQ ID NO: 22. В одном из вариантов осуществления изобретения второе связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из человеческого антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, κ (каппа). В одном из вариантов осуществления изобретения второе связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из человеческого антитела,

предпочтительно из полноразмерного антитела IgG_{1,κ} (каппа), и, таким образом, может содержать константную область легкой κ-цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения второе связывающее плечо содержит константную область легкой κ-цепи, представленную в SEQ ID NO: 23. В предпочтительном варианте осуществления изобретения первое связывающее плечо содержит константную область легкой λ-цепи, указанную в SEQ ID NO: 22, а второе связывающее плечо содержит константную область легкой κ-цепи, указанную в SEQ ID NO: 23.

10 Должно быть очевидно, что представляющий собой константную область участок биспецифического антитела может содержать модификации, обеспечивающие эффективное образование/производство биспецифических антител и/или получение инертной Fc-области. Указанные модификации хорошо известны в данной области.

15 В данной области известны различные форматы биспецифических антител (см. обзор у Kontermann, Drug Discov Today 20, 2015, сс. 838-847; MAbs, 4, 2012, сс. 182-197). Таким образом, биспецифическое антитело, используемое в способах и вариантах применения, указанных в настоящем описании, не ограничено каким-либо конкретным биспецифическим форматом или методом его получения. Например, биспецифические антитела могут включать (но не ограничиваясь только ими) биспецифические антитела с комплементарными СНЗ-доменами для усиления гетеродимеризации, молекулы, полученные с помощью технологий «Knobs-into-Holes» (фирма Genentech, WO 98/50431), CrossMAbs (фирма Roche, WO 2011/117329) или электростатически совместимые молекулы (фирма Amgen, EP 1870459 и WO 2009/089004; фирма Chugai, 25 US201000155133; фирма Oncomed, WO 2010/129304).

Предпочтительно биспецифическое антитело содержит Fc-область, содержащую первую тяжелую цепь с первой Fc-последовательностью, которая содержит первый СНЗ-участок, и вторую тяжелую цепь со второй Fc-последовательностью, которая содержит второй СНЗ-участок, в которой 30 последовательности первого и второго СНЗ-участков отличаются друг от друга и являются такими, что гетеродимерное взаимодействие между указанными первым и вторым СНЗ-участками является более сильным, чем каждое из гомодимерных взаимодействий указанных первого и второго СНЗ-участков.

Более подробная информация об указанных взаимодействиях и о путях их достижения представлена, например, в WO 2011/131746 и WO 2013/060867 (фирма Genmab), которые включены в настоящее описание в качестве ссылки. В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит в первой тяжелой цепи (I) аминокислоту L в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, и содержит во второй тяжелой цепи аминокислоту R в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, или наоборот.

Биспецифические антитела могут содержать модификации в Fc-области для придания Fc-области инертности или отсутствия активирующего действия. Таким образом, в биспецифических антителах, указанных в настоящем описании, одна или обе тяжелые цепи могут быть модифицированы таким образом, чтобы антитело индуцировало опосредуемую Fc эффекторную функцию в меньшей степени относительно биспецифического антитела, у которого отсутствует модификация. Опосредуемую Fc эффекторную функцию можно оценивать количественно, определяя опосредуемую Fc экспрессию CD69 на Т-клетках (т.е. экспрессию CD69, являющуюся результатом опосредованного антителом к CD3, зависимого от Fc γ -рецептора перекрестного связывания CD3), определяя связывание с Fc γ -рецепторами, связывание с C1q или индукцию опосредуемого Fc перекрестного связывания Fc γ R. В частности, последовательность константной области тяжелой цепи можно модифицировать так, чтобы уровень опосредуемой Fc экспрессии CD69 снижался по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 99% или 100% по сравнению с антителом дикого типа (немодифицированным антителом), при определении указанной опосредуемой Fc экспрессии CD69 с помощью функционального анализа на основе РВМС, например, описанного в примере 3 в WO 2015/001085. Модификации в последовательностях константных областей тяжелых и легких цепей могут приводить также к уменьшению связывания C1q с указанным антителом. По сравнению с немодифицированным антителом снижение может составлять по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или 100%, и

С1q-связывание можно определять, например, с помощью ELISA. Кроме того, Fc-область можно модифицировать так, чтобы антитело опосредовало сниженную опосредуемую Fc пролиферацию Т-клеток по сравнению с немодифицированным антителом по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 99% или 100%, при количественной оценке пролиферации Т-клеток с помощью функционального анализа на основе РВМС. Примеры аминокислотных положений, которые можно модифицировать, например, в антителе изотипа IgG1, включают положения L234 и L235. Так, в одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело может содержать первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, и в нем как в первой тяжелой цепи, так и во второй тяжелой цепи аминокислотные остатки в положениях, соответствующих положениям L234 и L235 в тяжелой цепи человеческого IgG1 согласно Eu-нумерации, представляют собой F и E соответственно. Кроме того, аминокислотная замена D265A может снижать связывание со всеми Fcγ-рецепторами и предупреждать ADCC (Shields и др., JBC 276, 2001, сс. 6591-604). Таким образом, биспецифическое антитело может содержать первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором и первой тяжелой цепи, и во второй тяжелой цепи аминокислотный остаток в положении, соответствующем положению D265 в тяжелой цепи человеческого IgG1 согласно Eu-нумерации, представляет собой A.

В одном из вариантов осуществления изобретения в первой тяжелой цепи и второй тяжелой цепи биспецифического антитела аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в тяжелой цепи человеческого IgG1, представляют собой F, E и A соответственно. Антитело с указанными аминокислотами в этих положениях является примером антитела, имеющего инертную Fc-область или неактивирующую Fc-область. В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляют собой F, E и A соответственно. В одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит

первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляют R, или наоборот. В предпочтительном варианте осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором (I) и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляют F, E и A соответственно, и (II) в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляют R, или наоборот.

Касательно биспецифических антител, представленных в настоящем описании, антитела, которые имеют комбинацию трех аминокислотных замен L234F, L235E и D265A, а также мутацию K409R или F405L, указанную выше, можно обозначать с помощью индекса «FEAR» или «FEAL» соответственно.

Аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи IgG1 дикого типа в настоящем описании представлена в SEQ ID NO: 15. В соответствии с описанными выше вариантами осуществления изобретения биспецифическое антитело может содержать константную область тяжелой цепи IgG1 с заменой F405L и может иметь аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, и/или константную область тяжелой цепи IgG1 с заменой K409R и может иметь аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18, и может содержать дополнительные замены, которые придают Fc-области инертность или отсутствие активирующего действия. Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит комбинацию константных областей тяжелой цепи IgG1 с аминокислотной последовательностью одной из

константных областей тяжелой цепи, несущей замены L234F, L235E, D265A и F405L (например, представленной в SEQ ID NO: 19), и с аминокислотной последовательностью другой константной области тяжелой цепи, несущей замены L234F, L235E, D265A и K409R (например, представленной в SEQ ID NO: 20). Таким образом, в одном из вариантов осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит константные области тяжелых цепей, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело, используемое в способах и вариантах применения, указанных в настоящем описании, содержит первое связывающее плечо, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, указанные в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, и второе связывающее плечо, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, указанные в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно. Указанное антитело в контексте настоящего описания можно обозначать также как DuoBody-CD3xCD20. В способах и вариантах применения, указанных в настоящем описании, предполагается также использование вариантов таких антител. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, и тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело представляет собой экоритамаб (CAS 2134641-34-0) или его биоаналог.

25 Наборы

В настоящем описании представлены также наборы, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую биспецифическое антитело, которое связывается с CD3 и CD20, предлагаемое в изобретении, такое как DuoBody-CD3xCD20 или экоритамаб, и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в способах, представленных в настоящем описании. Наборы могут включать также фармацевтическую композицию, содержащую ритуксимаб (например, для внутривенного введения), циклофосфамид (например, для

внутривенного введения), доксорубин (например, для внутривенного введения), винкрестин (например, для внутривенного введения) и/или преднизон (например, для внутривенного или орального введения). Наборы необязательно могут содержать также инструкции, например, содержащие графики введения, позволяющие практикующему специалисту (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить содержащуюся/содержащиеся в нем композицию/композиции пациенту с DLBCL. Набор может включать также шприц или шприцы.

Необязательно наборы включают несколько упаковок разовой дозы фармацевтических композиций, каждая из которых содержит в эффективном количестве биспецифическое антитело для однократного введения согласно способам, представленным в настоящем описании. Они могут включать также несколько упаковок разовых доз фармацевтических композиций, содержащих ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкрестин и/или преднизон, для применения в соответствии со стандартным режимом медицинской помощи. В наборы могут быть включены также инструменты или устройства, необходимые для введения фармацевтической(их) композиции(й).

Дополнительные варианты осуществления изобретения

1. Биспецифическое антитело, содержащее:

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3 ϵ (эпсилон), и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 6, и в VL-области содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 7; и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область и VL-область, в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 13, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 14;

предназначенное для применения для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у человека, где лечение включает введение

человеку биспецифического антитела и введение в эффективном количестве риткусимаба, циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизона, где биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг и где биспецифическое антитело, риткусимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкрестин и преднизон вводят с использованием 21-дневных циклов.

2. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 1, где биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг.

3. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 1, где биспецифическое антитело вводят в дозе 48 мг.

10 4. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-3, где биспецифическое антитело вводят один раз каждую неделю (еженедельное введение).

15 5. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 4, где еженедельное введение 24 мг или 48 мг осуществляют в течение трех и одной трети 21-дневных циклов.

6. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 4 или 5, где после еженедельного введения биспецифическое антитело вводят один раз каждые три недели.

20 7. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 6, где введение один раз каждые три недели осуществляют в течение двух или четырех 21-дневных циклов.

8. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 7, где после введения один раз каждые три недели биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов.

25 9. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 8, где введение один раз каждые четыре недели осуществляют в течение всего периода лечения биспецифическим антителом, составляющего вплоть до одного года.

30 10. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 4-9, где перед введением первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят прямирующую дозу биспецифического антитела в цикле 1 21-дневных циклов.

11. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 10, где примирующую дозу вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг.

5 12. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 10 или 11, где примирующая доза составляет 0,16 мг.

13. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 10-12, где после введения примирующей дозы и до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу биспецифического антитела.

10 14. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 13, где примирующую дозу вводят в день 1 и промежуточную дозу вводят в день 8 до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг в день 15 цикла 1.

15 15. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 13 или 14, где промежуточная доза составляет 0,8 мг.

16. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-15, где риткусимаб вводят один раз каждые три недели.

17. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 16, где введение риткусимаба один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

20 18. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-17, где риткусимаб вводят в дозе 375 мг/м².

19. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-18, где циклофосфамид вводят один раз каждые три недели.

25 20. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 19, где введение циклофосфамида один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

21. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-20, где циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м².

30 22. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-21, где доксорубин вводят один раз каждые три недели.

23. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 22, где введение доксорубина один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

24. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-23, где доксорубицин вводят в дозе 50 мг/м².

25. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-24, где винкристин вводят один раз каждые три недели.

5 26. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 25, где введение винкрестина один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

27. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-26, где винкристин вводят в дозе 1,4 мг/м².

10 28. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-27, где преднизон вводят один раз с первого по пятый день 21-дневных циклов.

29. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 28, где преднизон вводят в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

15 30. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-29, где преднизон вводят в дозе 100 мг/день.

31. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-30, где риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день (например, 20 в день 1 циклов 1-6 или циклов 1-8 21-дневных циклов).

32. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-31, где режим дозирования риткусимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкрестина, преднизона и биспецифического антитела представлен в таблице 2.

25 33. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1, 2 и 4-32, где введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и где:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

30 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5 и 6: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

5 34. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1 и 3-32, где введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и где:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

10 (II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5 и 6: дозу 48 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

15 35. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 33 или 34, где биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов в день 1, начиная с цикла 7.

20 36. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1, 2 и 4-32, где введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и где:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

25 (III) в циклах 5-8: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

30 37. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1 и 3-32, где введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и где:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 48 мг вводят в день 1;

5 (б) риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

10 38. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 36 или 37, где биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов в день 1, начиная с цикла 9.

39. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-38, где биспецифическое антитело вводят подкожно.

40. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-39, где риткусимаб вводят внутривенно.

15 41. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-40, где циклофосфамид вводят внутривенно.

42. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-41, где доксорубицин вводят внутривенно.

20 43. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-42, где винкристин вводят внутривенно.

44. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-43, где преднизон вводят внутривенно или орально.

25 45. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-44, где риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое вводят последовательно.

30 46. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-45, где преднизон вводят первым, риткусимаб вводят вторым, циклофосфамид вводят третьим, доксорубицин вводят четвертым, винкристин вводят пятым и биспецифическое антитело вводят последним, если риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день.

47. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-46, где DLBCL представляет собой DLBCL с двойным «попаданием» или тройным «попаданием».

5 48. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-47, где DLBCL представляет собой фолликулярную лимфому степени 3В.

49. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-48, где согласно Международному прогностическому индексу (IPI) или пересмотренному IPI субъект имеет балл ≥ 3 .

10 50. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-49, где субъект не получал предшествующей терапии по поводу DLBCL или фолликулярной лимфомы степени 3В.

15 51. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-50, где субъекта лечат с целью профилактики синдрома выброса цитокинов (CRS).

52. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 51, где профилактика включает введение субъекту кортикостероида.

53. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 52, где кортикостероид вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело.

20 54. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 53, где кортикостероид вводят дополнительно во второй, третий и четвертый дни после введения биспецифического антитела.

55. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 52-54, где кортикостероид представляет собой преднизон.

25 56. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 55, где преднизон вводят во внутривенной дозе 100 мг или эквивалентной дозе, включая оральную дозу.

30 57. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 52-54, где преднизон, являющийся компонентом R-CHOP, служит в качестве кортикостероида для профилактики CRS.

58. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 57, где, если преднизон, являющийся компонентом R-CHOP, вводят более чем за 120 мин до биспецифического антитела, то субъекту вводят преднизон или его

эквивалент для профилактики CRS примерно за 30-120 мин до введения биспецифического антитела.

5 59. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-58, где субъекта подвергают премедикации для снижения реакций на инъекции.

60. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 59, где премедикация включает антигистаминный препарат.

61. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 60, где антигистаминный препарат представляет собой дифенгидрамин.

10 62. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 61, где дифенгидрамин вводят во внутривенной или оральной дозе 50 мг или в эквивалентной дозе.

63. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 59-62, где премедикация включает жаропонижающее средство.

15 64. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 63, где жаропонижающее средство представляет собой ацетаминофен.

20 65. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 64, где ацетаминофен вводят в оральной дозе, составляющей от 560 мг до 1000 мг, или в эквивалентной дозе.

66. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 59-65, где премедикацию осуществляют в тот же день, что и введение биспецифического антитела.

25 67. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 51-66, где профилактическую обработку осуществляют в цикле 1 и начале цикла 2 21-дневных циклов.

68. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 59-66, где премедикацию осуществляют в цикле 1 и начале цикла 2 21-дневных циклов.

30 69. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 51-68, где профилактическую обработку осуществляют во время второго и третьего введений биспецифического антитела во время цикла 2 21-дневных циклов, если у субъекта развивается CRS степени, превышающей 1,

после первого введения биспецифического антитела в цикле 2 21-дневных циклов.

70. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 69, где профилактическую обработку продолжают в следующем цикле, если после
5 последнего введения биспецифического антитела в предыдущем цикле у субъекта развивается CRS степени, превышающей 1.

71. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 59-70, где премедикацию осуществляют во время цикла 2 21-дневных циклов.

10 72. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 71, где премедикацию осуществляют во время последующих циклов.

73. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-72, где субъекту вводят антибиотики, если у субъекта развивается CRS степени 1.

15 74. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-72, где субъекту вводят вазопрессор, если у субъекта развивается CRS степени 2 или степени 3.

20 75. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-72, где субъекту вводят по меньшей мере два вазопрессора, если у субъекта развивается CRS степени 4.

76. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-75, где субъекту вводят тоцилизумаб, если у субъекта развивается CRS степени 2, степени 3 или степени 4.

25 77. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 76, где субъекту дополнительно вводят стероид.

78. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 77, где стероид представляет собой дексаметазон.

79. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 77, где стероид представляет собой метилпреднизолон.

30 80. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 76-79, где тоцилизумаб заменяют на антитело к IL-6 (например, силтуксимаб), если субъект является невосприимчивым к тоцилизумабу.

81. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 76-79, где тоцилизумаб заменяют на антагонист IL-1R (например, анакинру), если субъект является невосприимчивым к тоцилизумабу.

5 82. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-81, где субъекта лечат с целью профилактики синдрома лизиса опухоли (TLS).

83. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 82, где профилактика TLS включает введение одного или нескольких средств, снижающих уровень мочевой кислоты, до введения биспецифического антитела.

10 84. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 83, где одно или несколько средств, снижающих уровень мочевой кислоты, включают расбуриказу и/или аллопуринол.

15 85. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-84, где у субъекта достигается полный ответ, частичный ответ или стабильное течение заболевания.

86. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-85, в котором:

20 (I) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 4, последовательности GTN и SEQ ID NO: 5 соответственно; и

25 (II) вторая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11, последовательности DAS и SEQ ID NO: 12 соответственно.

30 87. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-86, в котором:

(I) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ

ID NO: 6, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и

(II) вторая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

88. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-87, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из гуманизованного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, λ (лямбда).

89. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 88, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела содержит константную область легкой λ -цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22.

90. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-89, в котором второе связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из человеческого антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, κ (каппа).

91. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 90, в котором второе связывающее плечо содержит константную область легкой κ -цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23.

92. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-91, где биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью человеческого IgG1.

93. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-92, где биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область.

94. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-93, где биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265

в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, представленной в SEQ ID NO: 15, представляют собой F, E и A соответственно.

95. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-94, где биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, представленной в SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, представленной в SEQ ID NO: 15, представляет собой R, или наоборот.

96. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-95, где биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором

(I) и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляют F, E и A соответственно, и

(II) в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой R, или наоборот.

97. Биспецифическое антитело по варианту осуществления изобретения 96, где биспецифическое антитело содержит константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

98. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-97, где биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, тяжелую цепь и легкую цепь, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно.

99. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-98, где биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно.

100. Биспецифическое антитело по одному из вариантов осуществления изобретения 1-99, где биспецифическое антитело представляет собой эпоритамаб или его биоаналог.

Настоящее описание дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров, которые не следует истолковывать как дополнительные ограничения. Содержание всех чертежей и всех ссылок, последовательностей Genbank, патентов и опубликованных заявок на патент, процитированных в настоящей заявке, специально включено в нее в качестве ссылки.

1а. Способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у человека, где способ включает введение человеку биспецифического антитела и введение в эффективном количестве (а) риткусимаба, (б) циклофосфамида, (в) доксорубицина, (г) винкристина и (д) преднизона, где биспецифическое антитело содержит:

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3ε (эпсилон), и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 6, и в VL-области содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 7; и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область и VL-область, в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 13, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 14;

в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг и в котором биспецифическое антитело, риткусимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон вводят с использованием 21-дневных циклов.

5 2а. Способ по варианту осуществления изобретения 1а, в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг.

3а. Способ по варианту осуществления изобретения 1а, в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 48 мг.

10 4а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-3а, в котором биспецифическое антитело вводят один раз каждую неделю (еженедельное введение).

5а. Способ по варианту осуществления изобретения 4а, в котором еженедельное введение 24 мг или 48 мг осуществляют в течение трех и одной трети 21-дневных циклов.

15 6а. Способ по варианту осуществления изобретения 4а или 5а, в котором после еженедельного введения биспецифическое антитело вводят один раз каждые три недели.

20 7а. Способ по варианту осуществления изобретения 6а, в котором введение один раз каждые три недели осуществляют в течение двух или четырех 21-дневных циклов.

8а. Способ по варианту осуществления изобретения 7а, в котором после введения один раз каждые три недели биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов.

25 9а. Способ по варианту осуществления изобретения 8а, в котором введение один раз каждые четыре недели осуществляют в течение всего периода лечения биспецифическим антителом, составляющего вплоть до одного года.

10а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 4а-9а, в котором перед введением первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят примирующую дозу биспецифического антитела в цикле 1 21-дневных циклов.

30 11а. Способ по варианту осуществления изобретения 10а, в котором примирующую дозу вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг.

12а. Способ по варианту осуществления изобретения 10а или 11а, в котором примирирующая доза составляет 0,16 мг.

13а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 10а-12а, в котором после введения примирирующей дозы и до введения первой еженедельной
5 дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу биспецифического антитела.

14а. Способ по варианту осуществления изобретения 13а, в котором примирирующую дозу вводят в день 1 и промежуточную дозу вводят в день 8 до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг в день 15 цикла 1.

15а. Способ по варианту осуществления изобретения 13а или 14а, в
10 котором промежуточная доза составляет 0,8 мг.

16а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-15а, в котором риткусимаб вводят один раз каждые три недели.

17а. Способ по варианту осуществления изобретения 16а, в котором введение риткусимаба один раз каждые три недели осуществляют в течение
15 шести или восьми 21-дневных циклов.

18а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-17а, в котором риткусимаб вводят в дозе 375 мг/м^2 .

19а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-18а, в котором циклофосфамид вводят один раз каждые три недели.

20а. Способ по варианту осуществления изобретения 19а, в котором введение циклофосфамида один раз каждые три недели осуществляют в течение
20 шести или восьми 21-дневных циклов.

21а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-20а, в котором циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м^2 .

22а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-21а, в котором доксорубицин вводят один раз каждые три недели.

23а. Способ по варианту осуществления изобретения 22а, в котором введение доксорубицина один раз каждые три недели осуществляют в течение
шеести или восьми 21-дневных циклов.

24а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-23а, в котором доксорубицин вводят в дозе 50 мг/м^2 .

25а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-24а, в котором винкристин вводят один раз каждые три недели.

26a. Способ по варианту осуществления изобретения 25a, в котором введение винкристина один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

5 27a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-26a, в котором винкристин вводят в дозе 1,4 мг/м².

28a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-27a, в котором преднизон вводят один раз с первого по пятый день 21-дневных циклов.

29a. Способ по варианту осуществления изобретения 28a, в котором преднизон вводят в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

10 30a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-29a, в котором преднизон вводят в дозе 100 мг/день.

15 31a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-30a, в котором риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день (например, в день 1 циклов 1-6 или циклов 1-8 21-дневных циклов).

32a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-31a, в котором режим дозирования риткусимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, преднизона и биспецифического антитела представлен в таблице 2.

20 33a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a, 2a и 4a-32a, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

25 (II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5 и 6: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

30 34a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a и 3a-32a, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5 и 6: дозу 48 мг вводят в день 1;

5 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

35а. Способ по варианту осуществления изобретения 33а или 34а, в котором биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с
10 использованием 28-дневных циклов в день 1, начиная с цикла 7.

36а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а, 2а и 4а-32а, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

15 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 24 мг вводят в день 1;

20 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

37а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1 и 3а-32а, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

25 (а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 48 мг вводят в день 1;

30 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

38a. Способ по варианту осуществления изобретения 36a или 37a, в котором биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов в день 1, начиная с цикла 9.

5 39a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-38a, в котором биспецифическое антитело вводят подкожно.

40a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-39a, в котором риткусимаб вводят внутривенно.

41a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-40a, в котором циклофосфамид вводят внутривенно.

10 42a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-41a, в котором доксорубицин вводят внутривенно.

43a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-42a, в котором винкристин вводят внутривенно.

15 44a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-43a, в котором преднизон вводят внутривенно или орально.

45a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-44a, в котором риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят последовательно.

20 46a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-45a, в котором преднизон вводят первым, риткусимаб вводят вторым, циклофосфамид вводят третьим, доксорубицин вводят четвертым, винкристин вводят пятым и биспецифическое антитело вводят последним, если риткусимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день.

25 47a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-46a, в котором DLBCL представляет собой DLBCL с двойным «попаданием» или тройным «попаданием».

48a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-47a, в котором DLBCL представляет собой фолликулярную лимфому степени 3B.

30 49a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-48a, в котором согласно Международному прогностическому индексу (IPI) или пересмотренному IPI субъект имеет балл ≥ 3 .

50a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-49a, в котором субъект не получал предшествующей терапии по поводу DLBCL или фолликулярной лимфомы степени 3B.

5 51a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-50a, в котором субъекта лечат с целью профилактики синдрома выброса цитокинов (CRS).

52a. Способ по варианту осуществления изобретения 51a, в котором профилактика включает введение субъекту кортикостероида.

10 53a. Способ по варианту осуществления изобретения 52a, в котором кортикостероид вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело.

54a. Способ по варианту осуществления изобретения 53a, в котором кортикостероид вводят дополнительно во второй, третий и четвертый дни после введения биспецифического антитела.

15 55a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 52a-54a, в котором кортикостероид представляет собой преднизон.

56a. Способ по варианту осуществления изобретения 55a, в котором преднизон вводят во внутривенной дозе 100 мг или эквивалентной дозе, включая оральную дозу.

20 57a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 52a-54a, в котором преднизон, являющийся компонентом R-CHOP, служит в качестве кортикостероида для профилактики CRS.

25 58a. Способ по варианту осуществления изобретения 57a, в котором, если преднизон, являющийся компонентом R-CHOP, вводят более чем за 120 мин до биспецифического антитела, то субъекту вводят преднизон или его эквивалент для профилактики CRS примерно за 30-120 мин до введения биспецифического антитела.

59a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-58a, в котором субъекта подвергают премедикации для снижения реакций на инъекции.

30 60a. Способ по варианту осуществления изобретения 59a, в котором премедикация включает антигистаминный препарат.

61a. Способ по варианту осуществления изобретения 60a, в котором антигистаминный препарат представляет собой дифенгидрамин.

62a. Способ по варианту осуществления изобретения 61a, в котором дифенгидрамин вводят во внутривенной или оральной дозе 50 мг или в эквивалентной дозе.

5 63a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 59a-62a, в котором премедикация включает жаропонижающее средство.

64a. Способ по варианту осуществления изобретения 63a, в котором жаропонижающее средство представляет собой ацетаминофен.

10 65a. Способ по варианту осуществления изобретения 64a, в котором ацетаминофен вводят в оральной дозе, составляющей от 560 мг до 1000 мг, или в эквивалентной дозе.

66a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 59a-65a, в котором премедикацию осуществляют в тот же день, что и введение биспецифического антитела.

15 67a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 51a-66a, в котором профилактическую обработку осуществляют в цикле 1 и начале цикла 2 21-дневных циклов.

68a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 59a-66a, в котором премедикацию осуществляют в цикле 1 и начале цикла 2 21-дневных циклов.

20 69a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 51a-68a, в котором профилактическую обработку осуществляют во время второго и третьего введений биспецифического антитела во время цикла 2 21-дневных циклов, если у субъекта развивается CRS степени, превышающей 1, после первого введения биспецифического антитела в цикле 2 21-дневных циклов.

25 70a. Способ по варианту осуществления изобретения 69a, в котором профилактическую обработку продолжают в следующем цикле, если после последнего введения биспецифического антитела в предыдущем цикле у субъекта развивается CRS степени, превышающей 1.

30 71a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 59a-70a, в котором премедикацию осуществляют во время цикла 2 21-дневных циклов.

72a. Способ по варианту осуществления изобретения 71a, в котором премедикацию осуществляют во время последующих циклов.

73a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-72a, в котором субъекту вводят антибиотики, если у субъекта развивается CRS степени 1.

5 74a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-72a, в котором субъекту вводят вазопрессор, если у субъекта развивается CRS степени 2 или степени 3.

75a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-72a, в котором субъекту вводят по меньшей мере два вазопрессора, если у субъекта развивается CRS степени 4.

10 76a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-75a, в котором субъекту вводят тоцилизумаб, если у субъекта развивается CRS степени 2, степени 3 или степени 4.

77a. Способ по варианту осуществления изобретения 76a, в котором субъекту дополнительно вводят стероид.

15 78a. Способ по варианту осуществления изобретения 77a, в котором стероид представляет собой дексаметазон.

79a. Способ по варианту осуществления изобретения 77a, в котором стероид представляет собой метилпреднизолон.

20 80a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 76a-79a, в котором тоцилизумаб заменяют на антитело к IL-6 (например, силтуксимаб), если субъект является невосприимчивым к тоцилизумабу.

81a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 76a-79a, в котором тоцилизумаб заменяют на антагонист IL-1R (например, анакинру), если субъект является невосприимчивым к тоцилизумабу.

25 82a. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1a-81a, в котором субъекта лечат с целью профилактики синдрома лизиса опухоли (TLS).

83a. Способ по варианту осуществления изобретения 82a, в котором профилактика TLS включает введение одного или нескольких средств, снижающих уровень мочевой кислоты, до введения биспецифического антитела.

30 84a. Способ по варианту осуществления изобретения 83a, в котором одно или несколько средств, снижающих уровень мочевой кислоты, включают расбуриказу и/или аллопуринол.

85а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-84а, в котором у субъекта достигается полный ответ, частичный ответ или стабильное течение заболевания.

5 86а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-85а, в котором:

(I) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные
10 последовательности, представленные в SEQ ID NO: 4, последовательности GTN и SEQ ID NO: 5 соответственно; и

(II) вторая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10 соответственно, и
15 VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11, последовательности DAS и SEQ ID NO: 12 соответственно.

87а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-86а, в котором:

20 (I) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и

(II) вторая антигенсвязывающая область биспецифического антитела
25 содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

88а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-87а, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела имеет
30 происхождение из гуманизированного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, λ (лямбда).

89а. Способ по варианту осуществления изобретения 88а, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела содержит константную область

легкой λ -цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22.

90а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-89а, в котором второе связывающее плечо биспецифического антитела имеет
5 происхождение из человеческого антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1,к (каппа).

91а. Способ по варианту осуществления изобретения 90а, в котором второе связывающее плечо содержит константную область легкой к-цепи, которая
10 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23.

92а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-91а, в котором биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью человеческого IgG1.

93а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-92а, в
15 котором биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область.

94а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-93а, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в
20 положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, представленной в SEQ ID NO: 15, представляют собой F, E и A соответственно.

95а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-94а, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором в первой тяжелой цепи аминокислота в положении,
25 соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, представленной в SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, представленной в SEQ ID NO: 15, представляет собой R, или наоборот.

96а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-95а, в
30 котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором

(I) и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляют F, E и A соответственно, и

5 (II) в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID NO: 15, представляет собой
10 R, или наоборот.

97а. Способ по варианту осуществления изобретения 96, в котором биспецифическое антитело содержит константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

15 98а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-97а, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, тяжелую цепь и легкую цепь, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно.

20 99а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-98а, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:
25 26 и 27 соответственно.

100а. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1а-99а, в котором биспецифическое антитело представляет собой эпокритамаб или его биоаналог.

Примеры

30 DuoBody-CD3xCD20

DuoBody-CD3xCD20 представляет собой bsAb, которое распознает Т-клеточный антиген CD3 и В-клеточный антиген CD20. DuoBody-CD3xCD20 стимулирует эффективное опосредуемое Т-клетками уничтожение

экспрессирующих CD20 клеток. DuoBody-CD3xCD20 имеет обычную структуру IgG1.

Создавали два родительских антитела, IgG1-CD3-FEAL, представляющее собой обладающее специфичностью в отношении CD3ε гуманизированное антитело IgG1λ, которое имеет последовательности тяжелой и легкой цепей, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, и IgG1-CD20-FEAR, представляющее собой обладающее специфичностью в отношении CD20 полученное из человеческого IgG1κ антитело 7D8, которое имеет последовательности тяжелой и легкой цепей, представленные в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно, в качестве отдельных биологических промежуточных продуктов. Каждое родительское антитело содержало одну из комплементарных мутаций в СН3-домене, необходимую для создания молекул DuoBody (F405L и K409R соответственно). Родительские антитела содержали три дополнительные мутации в Fc-области (L234F, L235E и D265A; FEA). Родительские антитела получали в линиях клеток млекопитающего, таких как клетки яичника китайского хомячка (CHO), с применением стандартных технологий культивирования клеток в суспензии и очистки. Затем создавали DuoBody-CD3xCD20 с помощью контролируемого процесса обмена Fab-плечей (сFAE) (Labrijn и др., 2013, Labrijn и др., 2014, Gramer и др., 2013). Родительские антитела смешивали и подвергали воздействию контролируемых восстанавливающих условий. Это приводило к разделению родительских антител, которые при повторном окислении повторно собирались. Таким путем получали высокоочищенные (~ 93-95%) препараты DuoBody-CD3xCD20. После дополнительной доочистки/очистки получали конечный продукт с чистотой, близкой к 100%. Концентрацию DuoBody-CD3xCD20 измеряли по уровню абсорбции при 280 нм, используя теоретический коэффициент экстинкции $\epsilon = 1,597 \text{ мл} \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Продукту присвоено международное запатентованное название эпкоритамаб.

Эпкоритамаб получают (в концентрации 5 мг/мл или 60 мг/мл) в виде стерильного от прозрачного бесцветного до слегка желтого раствора, поставляемого в виде концентрата для приготовления раствора для подкожной (SC) инъекции. Эпкоритамаб содержит забуферивающие и регулирующие тоничность агенты. Все эксципиенты и их количества в приготовленном

продукте являются такими, которые пригодны с фармацевтической точки зрения для продуктов, предназначенных для подкожной инъекции. Соответствующие дозы восстанавливают до объема примерно 1 мл для подкожной инъекции.

5 Пример 1: Противоопухолевая активность экоритамаба в присутствии антитела к CD20 *in vivo* и в образцах, полученных из организма пациентов с NHL после обработки антителом к CD20

10 Воздействия, обусловленные присутствием антитела к CD20 на противоопухолевую активность экоритамаба, изученные на гуманизированной мышинной модели ксенотрансплантата описаны у Engelberts и др., EBioMedicine; 52, 2020, с. 10265, результаты обобщены ниже.

15 Установлено, что экоритамаб эффективно снижал рост опухоли на модели ксенотрансплантата (на мышах линии NOD-SCID, которым инъецировали экспрессирующие CD20 опухолевые клетки Raji-luc и PBMС) даже в присутствии избытка варианта ритуксимаба с инертным Fc-доменом (IgG1-RTX- FEAR, содержащий мутации L234F, L235E, D265A и K409R). Ритуксимаб и IgG1-CD20, из которого получали CD20-плечо экоритамаба, конкурируют за связывание с CD20 даже несмотря на то, что они связываются с различными эпитопами, это указывает на то, что экоритамаб способен индуцировать эффективную противоопухолевую активность в присутствии циркулирующих антител к CD20, которые могут конкурировать за связывание с мишенью.

20 Кроме того, экоритамаб индуцировал опосредуемую Т-клетками цитотоксичность в первичных DLBCL и биопсиях, взятых у пациента с фолликулярной лимфомой через некоторое время после введения антитела к CD20 (Van der Horst и др., Blood, 2019) 134 (приложение 1), 2019, с. 4066).
25 Экоритамаб был способен индуцировать гибель вплоть до 40% опухолевых клеток даже в биопсии, взятой через две недели после введения антитела к CD20.

Пример 2: Воздействие CHOP на индуцируемую экоритамабом опосредуемую Т-клетками цитотоксичность *in vitro*

30 CHOP часто применяют для лечения DLBCL и FL. Указанный эксперимент проводили для тестирования воздействия компонентов CHOP по отдельности с целью оценки воздействия каждого компонента на индуцируемую экоритамабом опосредуемую Т-клетками цитотоксичность.

В целом метод состоял в следующем. Т-клетки предварительно инкубировали в течение 16 ч с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином или преднизолоном и затем использовали в анализе цитотоксичности с эпкоритамабом и экспрессирующими CD20 клетками Daudi в качестве клеток-мишеней (соотношение Е:Т 2:1), в котором циклофосфамид, доксорубицин, винкристин или преднизон добавляли в той же концентрации, что и при проведении предварительной инкубации, соответственно. Данные представляли в виде процента жизнеспособных клеток-мишеней (CD4-CD8-CD22+), стандартизованных относительно результатов, полученных при использовании среды в качестве контроля (без Ат, без компонента СНОР). Поскольку предварительная обработка доксорубицином влияла на жизнеспособность Т-клеток, не все концентрации эпкоритамаба могли быть протестированы.

На фиг. 1А-1Г на левых панелях представлены кривые дозовой зависимости для DuoBody-CD3xCD20, полученные для одного репрезентативного донора, на правых панелях представлен ответ на дозу DuoBody-CD3xCD20, составляющую 333 нг/мл, для четырех различных доноров в присутствии компонентов СНОР в различных концентрациях и без них. Предварительная обработка Т-клеток циклофосфамидом, винкристином или преднизолоном соответственно не оказывала влияния на жизнеспособность Т-клеток (данные не представлены). Как было указано, предварительная обработка доксорубицином приводила к снижению жизнеспособности Т-клеток (данные не представлены), хотя степень снижения, обнаруженная *in vitro*, оказалась более высокой по сравнению с той, которая была обнаружена у пациентов, которых лечили R-СНОР (Oncology; 91, 2016, сс. 302–310 и Hematol Oncol; 29, 2011, сс. 5–9). Как продемонстрировано на фиг. 1А, 1В и 1Г, Т-клетки, предварительно обработанные циклофосфамидом (А), винкристином (В) или преднизолоном (Г) обладали способностью опосредовать индуцируемый эпкоритамабом цитотоксический ответ в отношении экспрессирующих CD20 клеток-мишеней, о чем свидетельствует дозовая зависимость цитотоксичности (на левых панелях) и очень низкие проценты жизнеспособных В-клеток, сохранившихся после инкубации (на правых панелях). Как продемонстрировано на фиг. 1Б, сохранившиеся Т-клетки, предварительно обработанные доксорубицином, обладали также способностью

опосредовать индуцируемую эпоритамабом цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, свидетельствующую о том, что сохранившиеся Т-клетки были функциональными.

5 Взятые в совокупности, приведенные выше данные и наблюдения свидетельствуют о том, что эпоритамаб можно объединять с СНОР и R-СНОР, поскольку ритуксимаб не влияет на активность эпоритамаба, для того, чтобы индуцировать высокоэффективную противоопухолевую активность в отношении экспрессирующих CD20 клеток-мишеней.

10 Пример 3: Фаза 1b, открытое исследование безопасности и эффективности эпоритамаба в комбинации со стандартом медицинской помощи R-СНОР для лечения ранее не леченной DLBCL с высокими индексами риска (IPI или R-IPI ≥ 3)

15 Открытое состоящее из 2 частей (эскалация дозы и расширение) многонациональное многоцентровое интервенционное исследование проводили для оценки безопасности, переносимости, ФК, фармакодинамики/биомаркеров, иммуногенности и предварительной оценки эффективности эпоритамаба в комбинации со схемой применения стандарта медицинской помощи R-СНОР на субъектах с ранее не леченной DLBCL.

20 Обобщение сведений о текущем клиническом исследовании с применением эпоритамаба

В настоящее время проводится клиническое исследование применения эпоритамаба в качестве монотерапии для лечения рецидивирующей/рефрактерной (R/R) В-NHL (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03625037). Предварительные данные позволяют предположить, что 25 лекарственное средство переносится в дозах по меньшей мере вплоть до 48 мг, включая 60 мг в случае пациентов с R/R В-NHL, при этом отсутствуют сообщения об ограничивающей дозу токсичности.

Цели

Эскалация дозы

30 Первичной целью части исследования с эскалацией дозы является оценка безопасности и переносимости эпоритамаба в комбинации с R-СНОР (конечные точки: частота встречаемости ограничивающей дозу токсичности (DLT), частота

возникновения и тяжесть нежелательных явлений (АЕ), частота и серьезность изменений лабораторных показателей, частота прерываний и задержек дозы).

Вторичные цели части исследования с эскалацией дозы включают определение ФК характеристик эпоритамаба (конечные точки: ФК параметры, включая клиренс, объем распределения и AUC_{0-last} и AUC_{0-x}, C_{max}, T_{max}, преддозовые величины (концентрации препарата до приема очередной дозы) и время полужизни), оценку фармакодинамических маркеров, связанных с эффективностью и механизмом действия эпоритамаба (конечные точки: фармакодинамические маркеры в образцах крови и в опухоли), оценку иммуногенности (конечная точка: частота возникновения антител к лекарственному средству (ADA) эпоритамабу) и предварительная оценка противоопухолевой активности эпоритамаба в комбинации с R-CHOP (конечные точки: общая частота ответа (ORR) согласно критериям Лугано и LYRIC, продолжительность ответа (DOR) согласно критериям Лугано и LYRIC, время до ответа (TTR) согласно критериям Лугано и LYRIC, выживаемость без прогрессирования (PFS) согласно критериям Лугано и LYRIC, общая выживаемость (OS), время до следующей противолимфомной терапии (TTNT) и частота встречаемости и продолжительность отрицательного статуса с минимальной остаточной болезнью (MRD)).

Исследовательские цели части исследования с эскалацией дозы включают оценку биомаркеров, позволяющих прогнозировать клинический ответ на эпоритамаб (конечные точки: CD3, CD20 и другие молекулярные/фенотипические маркеры до обработки и в период обработки, статус мутаций ДНК и генетический профиль).

25 Расширение

Первичной целью части исследования с расширением является оценка предварительной противоопухолевой активности эпоритамаба в комбинации с R-CHOP (конечная точка: ORR согласно критериям Лугано).

Вторичные цели части исследования с расширением включают оценку предварительной противоопухолевой активности эпоритамаба в комбинации с R-CHOP (конечные точки: DOR согласно критериям Лугано и LYRIC, TTR согласно критериям Лугано и LYRIC, PFS согласно критериям Лугано и LYRIC, ORR согласно LYRIC, OS, TTNT и частота встречаемости и продолжительность

отрицательного статуса минимальной остаточной болезни (MRD)),
дополнительная оценка безопасности и переносимости эпкоритамаба в
комбинации с R-СНОР (конечные точки: частота и серьезность изменений
лабораторных показателей, частота прерываний и задержек дозы), определение
5 ФК свойств эпкоритамаба (ФК параметры, включая клиренс, объем
распределения и AUC_{0-last} и AUC_{0-x}, C_{max}, T_{max}, предозовые величины и
время полужизни), оценку фармакодинамических маркеров, связанных с
эффективностью и механизмом действия эпкоритамаба (конечные точки:
фармакодинамические маркеры в образцах крови и в опухоли) и оценку
10 иммуногенности (конечная точка: частота возникновения ADA к эпкоритамабу).

Исследовательские цели части исследования с расширением включают
оценку потенциальных биомаркеров, позволяющих прогнозировать клинический
ответ на эпкоритамаб (конечные точки: экспрессия CD20 в опухолях, оценка
молекулярных и генетических маркеров опухоли, популяций иммунных клеток,
15 фенотипа и функции в опухолях и крови и статуса мутаций ДНК и генетического
профиля), и оценку результатов, сообщаемых пациентом (PRO) (конечная точка:
изменения симптомов лимфомы и общего состояния здоровья согласно FACT-
Lym).

Общий план исследования

20 Исследование состоит из 2 частей: эскалация дозы (часть 1) и расширение
(часть 2). Субъекты принимают участие только в одной части. Схема общего
плана исследования представлена на фиг. 2. Обе части состоят из периода
скрининга, периода лечения, последующего периода оценки безопасности и
последующего периода оценки выживаемости.

Эскалация дозы (часть 1) и расширение (часть 2)

25 В части 1 (эскалация дозы) оценивают первоначальную безопасность,
переносимость и клиническую активность эпкоритамаба в комбинации с R-
СНОР. Эпкоритамаб вводят в комбинации с R-СНОР сначала группе,
включающей 3 субъекта. DLT оценивают в течение первых 28 дней. В
30 зависимости от количества DLT, выявленных у первых 3 субъектов, введение
эпкоритамаба (полная доза: 48 мг или 24 мг) в комбинации с R-СНОР
осуществляют 3 дополнительным субъектам, как проиллюстрировано на фиг. 3.

В части 2 экоритамаб вводят (согласно схеме дозирования, определенной в части исследования с эскалацией дозы) в комбинации с R-СНОР. Расширение должно охватывать 20 субъектов для оценки предварительной клинической активности комбинации помимо получения данных о безопасности,

5 переносимости, ФК, фармакодинамике и иммуногенности.

И в части 1, и в части 2, экоритамаб вводят путем подкожной (SC) инъекции (24 мг или 48 мг; ступенчатое увеличение дозы) в течение всего периода лечения биспецифическим антителом, составляющего вплоть до 1 года, от начала применения R-СНОР с использованием 6 (таблица 2а) или 8 (таблица 10 2б) циклов в комбинации с R-СНОР, как указано ниже:

Таблица 2(а). График дозирования (6 циклов с R-СНОР)

Номер цикла	Экоритамаб	R-СНОР
21-дневные циклы		
1	QW, ступенчатая эскалация дозы	Q3W
2-4	QW	Q3W
5-6	Q3W	Q3W
28-дневные циклы		
7+	Q4W	-

Таблица 2(б). График дозирования (8 циклов с R-СНОР)

Номер цикла	Экоритамаб	R-СНОР
21-дневные циклы		
1	QW, ступенчатая эскалация дозы	Q3W
2-4	QW	Q3W
5-8	Q3W	Q3W
28-дневные циклы		
9+	Q4W	-

15 QW: один раз в неделю (дни 1, 8 и 15), Q3W: один раз каждые 3 недели (день 1), Q4W: один раз каждые 4 недели (день 1).

Метод ступенчатого увеличения дозы экоритамаба применяют для снижения вероятности возникновения CRS: примиряющая доза (0,16 мг) в день 1 цикла 1, затем промежуточная доза (0,8 мг) в день 8 цикла 1, полная доза (24 мг или 48 мг) в день 15 цикла 1 и полная доза в последующих циклах. Ритуксимаб (375 мг/м²) вводят внутривенно в день 1 один раз каждые три недели (Q3W) в циклах 1-6 или 1-8. Циклофосфамид (750 мг/м²) вводят внутривенно в день 1 один раз каждые три недели (Q3W) в циклах 1-6 или 1-8. Доксорубицин (50 мг/м²) вводят внутривенно в день 1 один раз каждые три недели (Q3W) в циклах

1-6 или 1-8. Винкристин ($1,4 \text{ мг/м}^2$, рекомендуемая предельная доза 2 мг) вводят внутривенно в день 1 один раз каждые три недели (Q3W) в циклах 1-6 или 1-8. Преднизон (100 мг/день) вводят внутривенно или орально в течение пяти последовательных дней (дни 1-5) каждые три недели (Q3W) в циклах 1-6 или 1-8.

Обработки проводят в следующем порядке:

Таблица 3. Порядок осуществления обработок

Порядок дозирования	Обработка	Доза
Премедикация	Средства премедикации (преднизон, представляющий собой компонент R-CHOP, может служить в качестве кортикостероидного средства премедикации/профилактики CRS)	Указанная в таблице 4
1	Преднизон	100 мг
2	Ритуксимаб*	375 мг/м^2
3	Циклофосфамид*	750 мг/м^2
4	Доксорубицин* (гидроксидономицин)	50 мг/м^2
5	Винкристин* (Oncovin®)	1.4 мг/м^2 (макс. 2 мг)
6	Эпкоритамаб	24 мг или 48 мг

*Предназначенные для внутривенного введения компоненты R-CHOP можно вводит в течение 2 дней с последующим введением эпкоритамаба в день 2.

Критерии включения

1. Субъекты должны иметь возраст не менее 18 лет.
2. ECOG PS-балл 0, 1 или 2.
3. CD20-положительная NHL по результатам биопсии опухоли.
4. Поддающееся измерению с помощью КТ или МРТ заболевание, определяемое как (а) ≥ 1 поддающегося измерению узлового очага поражения (длинная ось $>1,5 \text{ см}$ и короткая ось $>1,0 \text{ см}$) или ≥ 1 поддающегося измерению экстранодального очага поражения (длинная ось $>1 \text{ см}$).
5. Приемлемая функция органов при скрининге, определяемая на основе следующих показателей:
 - а. $\text{ANC} \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (разрешено применение фактора роста),
 - б. Количество тромбоцитов $>75 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии инфильтрации костного мозга или спленоомегалии,
 - в. Уровень ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$,

- г. Уровень общего билирубина $\leq 2 \times \text{ULN}$,
- д. eGFR >50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта),
- е. PT, INR и aPTT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (если только не назначен антикоагулянт).

- б. Задokumentированная DLBCL (*de novo* или с гистологической трансформацией из индолентных лимфом, за исключением CLL) согласно классификации ВОЗ 2016 г., включая:
 - а. DLBCL, NOS,
 - б. DLBCL с «двойным попаданием» и «тройным попаданием», технически классифицируемая согласно ВОЗ 2016 г как HGBCL с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6. Другие лимфомы с «двойным»/«тройным попаданием» не пригодны,
 - в. FL степени 3В
- 7. Балл ≥ 3 согласно международному прогностическому индексу.
- 8. Не имела место предшествующая терапия DLBCL (или FL степени 3В), кроме кортикостероидов, доза которых не превышала пороговое значение, указанное в критерии исключения 8.

- 9. Можно применять R-CHOP. Для пациентов в возрасте ≥ 80 лет требуется подтверждение того, что они пригодны для получения R-CHOP в соответствии с протоколом без предварительно запланированного снижения дозы.

- 10. LVEF в пределах институциональной нормы по данным сканирования методом радиоизотопной вентрикулографии (MUGA) или эхокардиографии при скрининге.

Критерии исключения

- 1. Предшествующая терапия DLBCL за исключением узловой биопсии.
- 2. Противопоказания, касающиеся какого-либо индивидуального лекарственного средства в схеме R-CHOP.
- 3. Наличие в анамнезе сведений о серьезных аллергических или анафилактических реакциях на терапию МАт к CD20 или известная аллергия или непереносимость любого компонента или эксципиента эпоритамаба.
- 4. Предшествующее лечение биспецифическим антителом к CD3 и CD20.
- 5. Химиотерапия, лучевая терапия или обширное хирургическое вмешательство в течение 4 недель до введения первой дозы эпоритамаба.

6. Лечение исследуемым лекарственным средством в течение 4 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше, до введения первой дозы эпокориумаба.

5 7. Лечение с помощью CAR-T-терапии в течение 30 дней до введения первой дозы эпокориумаба.

8. Кумулятивная доза кортикостероидов ≥ 140 мг преднизона или его эквивалента в течение 2-недельного периода до введения первой дозы эпокориумаба.

10 9. Вакцинация живыми вакцинами в течение 28 дней до введения первой дозы эпокориумаба.

10. Клинически значимое заболевание сердца, включая

15 (а) инфаркт миокарда в течение одного года до введения первой дозы эпокориумаба или нестабильное или неконтролируемое заболевание/состояние, связанное с сердечной функцией или влияющее на нее (например, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность класса III-IV согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), сердечная аритмия (степени 2 или выше согласно классификации STCAE, версия 4) или клинически значимые отклонения на ЭКГ,

(б) ЭКГ в 12 отведениях, показывающая исходный QTcF >470 мс.

20 11. Признаки серьезных, неконтролируемых сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на соблюдение протокола или интерпретацию результатов.

25 12. Известная активная бактериальная вирусная, грибковая, микобактериальная, паразитарная или иная инфекция (за исключением грибковых инфекций ногтевого ложа) при включении в исследование или значительные инфекции в течение 2 недель до введения первой дозы эпокориумаба.

30 13. Лимфома CNS или известное поражение ЦНС лимфомой при скрининге, подтвержденное МРТ/КТ-сканированием головного мозга и, если клинически показано, с помощью люмбальной пункции.

14. Активные положительные тесты на вирус гепатита В или вирус гепатита С, свидетельствующие об острой или хронической инфекции.

15. Наличие в анамнезе положительных антител к ВИЧ или положительных тестов на ВИЧ при скрининге.

16. Положительные результаты теста на HTLV-1.

17. Подозрение на активный или латентный туберкулез.

5 18. Наличие в прошлом или в настоящее время злокачественного новообразования, отличного от диагностированного при включении в исследование, за исключением:

а. Карциномы шейки матки стадии 1B или менее.

10 б. Неинвазивной базально-клеточной или плоскоклеточной кожной карциномы.

в. Неинвазивного поверхностного рака мочевого пузыря.

г. Рака предстательной железы с текущим уровнем PSA < 0,1 нг/мл.

д. Любого излечимого рака с продолжительностью CR >2 лет.

19. Невропатия степени > 1.

15 20. Женщина, которая беременна или кормит грудью, или которая планирует забеременеть во время участия в этом исследовании или в течение 12 месяцев после введения последней дозы эпокориумаба.

20 21. Мужчина, который планирует стать отцом ребенка во время участия в этом исследовании или в течение 12 месяцев после введения последней дозы эпокориумаба.

22. У субъекта имеется какое-либо состояние, из-за которого участие в исследовании не отвечало бы наилучшим интересам субъекта (например, ставило бы под угрозу благополучие) или которое могло бы помешать, ограничить или спутать оценки, предусмотренные протоколом.

25 Профилактика CRS

Введение кортикостероидов осуществляют в течение 4 дней для снижения/предупреждения тяжести симптомов возможного CRS при введении каждой дозы эпокориумаба. Преднизон, применяемый в схеме R-CHOP, служит в качестве кортикостероидного компонента схемы профилактики CRS в дни 1-4 30 цикла 1 21-дневных циклов, но не в дни 8-11 и 15-18 цикла 1 21-дневных циклов, когда для профилактики CRS следует применять преднизолон в дозе 100 мг или эквивалентной дозе. При введении эпокориумаба в цикле 2 и последующих циклах профилактика CRS является необязательной. Введение преднизона

можно осуществлять внутривенным или оральным путем в рекомендованной дозе или эквивалентной дозе.

Поддерживающая терапия, рекомендованная для лечения с использованием ритуксимаба, включает:

- 5 • Премедикацию ацетаминофеном (650 мг орально), дифенгидраминам (50-100 мг IV или орально) и стероидами, за 30-60 мин до начала каждой инфузии ритуксимаба для ослабления реакций на инфузию;
- Профилактическое лечение пневмоцистной пневмонии, вызываемой возбудителем *Pneumocystis carinii*;
- 10 • Профилактику центральной нервной системы (ЦНС); субъектов, у которых 1) поражено более 2 экстракраниальных сайтов и повышен уровень LDH или 2) имеется лимфоматозное поражение костного мозга, яичек или параменингеального участка, рассматривают как имеющих высокий риск развития заболевания ЦНС и они должны получать профилактику ЦНС.
- 15 Профилактика ЦНС путем введения IV метотрексата разрешена после завершения периода DLT (через 28 дней с момента первой дозы исследуемого лекарственного средства).

Таблица 4. Премедикация и профилактика CRS

			Кортикостероиды	Антигистаминные препараты	Жаропонижающие средства
Цикл 1	1-е введение эпоритамаба (примирующая доза)	День 01*	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)	Дифенгидрамин 50 мг IV или орально (PO) (или эквивалентная доза)	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг PO (или эквивалентная доза)
		День 02	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)		
		День 03	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)		
		День 04	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)		
		День 05	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)		
	2-е введение эпоритамаба	День 08*	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная	Дифенгидрамин 50 мг IV или	Парацетамол (ацетаминофен) от

			Кортикостероиды	Антигистаминные препараты	Жаропонижающие средства		
	(промежуточная доза)		доза, IV или оральная доза)	орально (PO) (или эквивалентная доза)	650 до 1000 мг PO (или эквивалентная доза)		
		День 09	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)				
		День 10	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)				
		День 11	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)				
	3-е введение эпокоритамаба (1-я полная доза)	День 15*	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)	Дифенгидрамин 50 мг IV или орально (PO) (или эквивалентная доза)	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг PO (или эквивалентная доза)		
		День 16	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)				
		День 17	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)				
		День 18	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)				
		Цикл 2	4-е введение эпокоритамаба (2-я полная доза)	День 22*	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)	Дифенгидрамин 50 мг IV или орально (PO) (или эквивалентная доза)	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг PO (или эквивалентная доза)
				День 23	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)		
День 24	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)						
День 25	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)						
День 26	Преднизолон 100 мг (или эквивалентная доза, IV или оральная доза)						

		Кортикостероиды	Антигистаминные препараты	Жаропонижающие средства
5-е введение эпоритамаба (3-я полная доза)	День 29*	Если возникает CRS степени ≥ 2 после 4-го введения эпоритамаба, последующее 4-дневное введение кортикостероида продолжают в цикле 2 до тех пор, пока вводимая доза эпоритамаба не приведет к следующему случаю CRS.	Необязательно	Необязательно
	День 30			

* за 30 мин - 2 ч до введения эпоритамаба

Примечание: Если дозу эпоритамаба вводят более чем за 24 ч после начала R-CHOP, премедикацию осуществляют перед введением дозы эпоритамаба и кортикостероидную профилактику продолжают в течение 3 дней после введения эпоритамаба.

5

Таблица 5: Эквиваленты дозы кортикостероида – таблица пересчета

Глюкокортикоид	Приблизительная эквивалентная доза (мг)
Средства кратковременного действия	
Кортизон (PO)	500
Гидрокортизон (IV или PO)	400
Средства промежуточного действия	
Метилпреднизолон (IV или PO)	80
Преднизолон (PO)	100
Преднизон (IV или PO)	100
Триамцинолон (IV)	80
Средства длительного действия	
Бетаметазон (IV)	15
Дексаметазон (IV или PO)	15

Поддерживающая терапия при синдроме высвобождения цитокинов

CRS оценивают согласно системе ASTCT оценки тяжести CRS (таблицы 6 и 7), и для лечения CRS субъектов необходимо подвергать поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия может включать (но не ограничиваясь только этим):

- Инфузию физиологического раствора;
- Системное применение глюкокортикостероида, антигистаминного препарата, жаропонижающего средства;
- Поддержку кровяного давления (вазопрессин, вазопрессоры);
- Поддержку вентиляции с низким и высоким расходом кислорода и под положительным давлением;
- Введение моноклонального антитела к IL-6R, например, IV-введение тоцилизумаба;
- Введение моноклонального антитела к IL-6R, например, IV-введение силтуксимаба, если отсутствует ответ на повторные введения тоцилизумаба.

Таблица 6: Градация и контроль синдрома высвобождения цитокинов

Ниже представлены согласованные определения и критерии оценки CRS, согласно системе Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT), ранее Американского общества трансплантации крови и костного мозга (ASBMT).

Градация синдрома высвобождения цитокинов

Параметр CRS	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Лихорадка ¹	≥38,0°C	≥38,0°C	≥38,0°C	≥38,0°C	Смерть в результате CRS, при которой другая причина не является основным фактором, приводящим к такому исходу
с гипотензией	Отсутствует	Не требуется применение вазопрессоров	Требуется применение 1 вазопрессора с вазопрессином или без него	Требуется применение ≥ 2 вазопрессоров (за исключением вазопрессина)	
и/или с гипоксией ²	Отсутствует	Требуется применение назальной канюли с низким расходом (<6 л/мин) или продувка	Требуется применение назальной канюли с высоким расходом (>6 л/мин), лицевой маски, не пропускающей воздух маски,	Требуется вентиляция ³ под положительным давлением (например, CPAP, BiPAP, интубация и механическая вентиляция)	

			или маски Вентури		
--	--	--	----------------------	--	--

Сокращения: ViPAP, Двухуровневое положительное давление в дыхательных путях; CPAP, постоянное положительное давление в дыхательных путях; CRS, синдром высвобождения цитокинов; IV, внутривенно.

Примечание: органная токсичность или конституциональные симптомы, связанные с CRS, могут быть классифицированы в соответствии с СТСАЕ, но они не влияют на градацию CRS.

1. Лихорадку определяют как температуру $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, не обусловленную какой-либо другой причиной, с конституциональными симптомами (например, миалгия, артралгия, недомогание) или без них. У субъектов с CRS, получающих жаропонижающие средства, антицитокиновую терапию и/или кортикостероиды, не требуется больше учитывать лихорадку для оценки тяжести последующего CRS. В этом случае градация CRS определяется гипотензией и/или гипоксией.
2. Степень CRS определяют по более тяжелому событию: по гипотензии или гипоксии, не обусловленной какой-либо другой причиной. Например, у субъекта с температурой $39,5^{\circ}\text{C}$, гипотензией, требующей применения 1 вазопрессора, и гипоксией, требующей введения назальной канюли с низким расходом, CRS классифицируют как CRS степени 3. Для оценки кровяного давления можно измерять как систолическое кровяное давление, так и среднее артериальное давление. Никаких конкретных ограничений не накладывается, но гипотензию следует определять в каждом конкретном случае с учетом возраста и индивидуального исходного уровня у субъекта, т.е. кровяного давления, которое ниже нормы, ожидаемой для индивидуума в данных условиях.
3. Интубация субъекта без гипоксии только из-за возможного неврологического нарушения проходимости дыхательных путей пациента или в рамках процедуры по определению не является критерием CRS степени 4.

Источник: Взято из публикации Lee и др., Biol Blood Marrow Transplant; 25, 2019, сс. 625-638

Таблица 7: Градация и контроль синдрома высвобождения цитокинов

Степень CRS	Контроль
1	<p>Лихорадка: Пациенты с вновь возникшей лихорадкой должны быть госпитализированы, если они еще не находятся в госпитале. Необходимо провести обследование на наличие инфекции и быстро назначить антибиотики широкого спектра действия. Рекомендуется продолжать антибактериальную терапию до тех пор, пока не исчезнет угроза потенциальной нейтропении. Конституциональные симптомы могут быть облегчены с помощью НСПВП.</p> <p>Тоцилизумаб: Нет*.</p> <p>Стероиды: Нет.</p>
2	<p>Лихорадка: Как при степени 1.</p> <p>Гипотензия: Требуется немедленное клиническое обследование и вмешательство. При первом подтвержденном снижении систолического, диастолического или среднего артериального давления на $\geq 20\%$ от исходного или при признаках ухудшения перфузии вводят внутривенно в виде болюса жидкость (20 мл/кг вплоть до 1 л). Следует рассмотреть возможность применения вазопрессора и вводить его не позднее, чем после 3-го внутривенного болюсного введения жидкости, из-за вазодилатации и капиллярной утечки, связанных с CRS.</p> <p>Гипоксия: При гипоксии и/или тахипноэ рассмотреть возможность применения рентгенографии или компьютерной томографии. Вводить кислород с помощью</p>

	<p>носовой канюли с низким расходом (≤ 6 л/мин) или продувкой.</p> <p>Тоцилизумаб: Нет* (да, если у пациента есть сопутствующие заболевания†).</p> <p>Стероиды: Нет (рассмотреть возможность применения, если у пациента есть сопутствующие заболевания‡).</p>
3	<p>Лихорадка: Как при степени 1.</p> <p>Гипотензия: Требуется немедленное клиническое обследование и вмешательство. Вводить вазопрессоры (норэпинефрин) с вазопрессином или без него, поскольку у большинства пациентов с CRS наблюдается периферическая вазодилатация.</p> <p>Гипоксия: Вводить кислород с помощью назальной канюли с высоким расходом (> 6 л/мин), маски для лица, не пропускающей воздух маски или маски Вентури.</p> <p>Тоцилизумаб: Да†.</p> <p>Стероиды: Рассмотреть возможность применения‡.</p>
4	<p>Лихорадка: Как при степени 1.</p> <p>Гипотензия: Требуется немедленное клиническое обследование и вмешательство. Следует вводить по меньшей мере 2 вазопрессора, с вазопрессином или без него, поскольку у большинства пациентов с CRS наблюдается периферическая вазодилатация.</p> <p>Гипоксия: Положительное давление (например, CPAP, BiPAP, интубация и искусственная вентиляция легких).</p> <p>Тоцилизумаб: Да†.</p> <p>Стероиды: Да‡.</p>

* В конкретных случаях следует рассмотреть возможность более раннего вмешательства. Например, пожилой пациент с длительной лихорадкой (> 72 ч) или очень высокой температурой ($> 40,5^{\circ}\text{C}/104,9^{\circ}\text{F}$) может не переносить возникающую в результате синусовую тахикардию так же хорошо, как более молодой пациент, поэтому может быть показан тоцилизумаб.

† Тоцилизумаб (анти-IL-6R) остается единственной антицитокиновой терапией первой линии, одобренной для лечения CRS. Если в течение 6 ч симптомы не улучшаются или если состояние пациента начинает ухудшаться после первоначального улучшения, следует вводить вторую дозу тоцилизумаба вместе с дозой кортикостероидов. Для пациентов, невосприимчивых к тоцилизумабу (3 введения), может быть рассмотрена дополнительная антицитокиновая терапия, например, применение силтуксимаба (анти-IL-6) или анакинры (анти-IL-1R). Однако такое применение носит исключительно эпизодический характер и, как таковое, полностью остается на усмотрение лечащего врача.

‡ Рассмотреть замену метилпреднизолона на дексаметазон даже при отсутствии нейротоксичности, поскольку он обладает более эффективным проникновением в ЦНС, поскольку высокий уровень CRS коррелирует с риском одновременного или последующего возникновения ICANS. Если одновременно наблюдается ICANS, то более предпочтительным является дексаметазон.

Источник: (Varadarajan I., Kindwall-Keller T.L., Lee D.W., Management of cytokine release syndrome в: Chimeric antigen receptor T-cell therapies for cancer (глава 5), изд-во Elsevier, 2020)

Предупреждение и контроль синдрома лизиса опухоли

Для профилактического лечения синдрома лизиса опухоли перед введением эпоритамаба субъекты получают гидратацию и средства, снижающие уровень мочевиной кислоты. При появлении признаков синдрома лизиса опухоли (TLS) применяют поддерживающую терапию, включая расбуриказу.

Руководство по модификации дозы и контроль безопасности

Дозу эпоритамаба не следует модифицировать (за исключением групп с повышением дозы, см. фиг. 3), хотя дозирование можно приостанавливать или прекращать в зависимости от характера токсичности (и степени токсичности), которая развивается у пациентов во время применения.

Модификации доз ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизона следует осуществлять в соответствии с руководством, указанным в этикетках для соответствующих продуктов, в ситуациях, которые отличаются от представленных ниже рекомендаций по модификации дозы.

Неблагоприятные явления, возникающие при комбинированной терапии R-СНОР, преимущественно включают гематологические токсичности (такие как нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения и анемия). При лечении с использованием R-СНОР наблюдаются также негематологические расстройства, такие как астения, нарушение чувствительности, мукозит, алоpecia, сепсис, одышка, боли в спине, гипергликемия, гиперчувствительность и нарушения сердечной деятельности. Не всегда легко оценивать роль какого-либо одного агента в этих событиях; поэтому решение о том, являются ли каузальными 1 или более агентов, остается на усмотрение исследователя.

Начало нового цикла задерживать на еженедельной основе до возврата токсичности до уровня, позволяющего продолжать терапию. Субъекта, для которого цикл задержан, необходимо еженедельно обследовать на предмет урегулирования токсичности. Если токсичность сохраняется после 2-недельной задержки цикла, связанной с 1 конкретным лекарственным средством (винкристин, доксорубин и т.д.), следует продолжать задерживать прием лекарственного средства, являющегося причиной нарушения, и начинать новый цикл с использованием остальных лекарственных средств. Если химиотерапию R-СНОР задерживают, то лечение эпоритамабом можно продолжать в течение фазы задержки (при условии, что причина задержки потенциально не связана с терапией эпоритамабом).

Субъекты, которые прекращают прием любого компонента R-СНОР без прогрессирования заболевания, должны продолжать принимать эпоритамаб в течение вплоть до 16 циклов или до тех пор, пока не будет выполнен один или несколько из следующих критериев прекращения приема: (а) неприемлемое АЕ,

(б) несоблюдение субъектом режима и схемы лечения, (в) беременность, (г) требование субъекта о прекращении лечения, (д) прогрессирование клинического состояния, (е) рентгенологические признаки прогрессирования заболевания.

5 В первый день каждого цикла (кроме цикла 1) должны быть соблюдены следующие параметры:

- Количество тромбоцитов $>75 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии инфильтрации костного мозга или спленомегалии (допускается имевшая место ранее трансфузия тромбоцитов);

10 • Гемоглобин ≥ 8 г/дл ($\geq 4,96$ ммоль/л) (допускается имевшая ранее место трансфузия эритроцитов или использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина);

- ANC $\geq 1.0 \times 10^9/\text{л}$ (допускается применение фактора роста).

Ритуксимаб

15 Введение ритуксимаба следует приостанавливать в случае обнаружения любой токсичности степени 4 или в случае возникновения любого связанного с ритуксимабом клинически значимого неконтролируемого неблагоприятного явления степени 3. Введение ритуксимаба следует приостанавливать до тех пор, пока неблагоприятное явление не вернется к исходному уровню или полностью
20 не исчезнет.

Циклофосфамид

Коррекцию дозы циклофосфамида осуществляют согласно местным предписаниям. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при применении циклофосфамида, являются гематологические токсичности; может возникать миелосупрессия с лейкопенией, анемией и тромбоцитопенией. Самый низкий уровень лейкоцитов и тромбоцитов наблюдается на первой-
25 второй неделе после начала лечения. Восстановление обычно наступает в течение 3-4 недель после начала лечения. После лечения циклофосфамидом могут возникать геморрагический цистит и гематурия. Это может потребовать
30 прерывания дозирования.

Дозу циклофосфамида следует корректировать в день 1 следующего цикла дозирования, когда у пациентов развиваются гематологические токсичности, причиной которых может являться циклофосфамид.

Таблица 8. Модификация дозы циклофосфида и доксорубина из-за гематологических токсичностей

ANC и нейтропения (в любое время в течение цикла)	Количество тромбоцитов ^a	Вводимая доза (на следующем цикле)
$\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	$>75 \times 10^9/\text{л}$	100% от назначенной дозы
$>0,5 \times 10^9/\text{л}$ и фебрильная нейтропения отсутствует	$>50 \times 10^9/\text{л}$	100% от назначенной дозы после восстановления ANC до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$
$<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или фебрильная нейтропения (ANC $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ + лихорадка $\geq 38,5^\circ$)	N/A	Рекомендуется начинать прием G-CSF во всех последующих циклах
$<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или фебрильная нейтропения (ANC $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ + лихорадка $\geq 38,5^\circ$ несмотря на прием факторов роста)	$<50 \times 10^9/\text{л}$	Снижение дозы на 25% в последующих циклах
Рецидив $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или фебрильная нейтропения (ANC $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ + лихорадка $\geq 38,5^\circ$ несмотря на прием факторов роста)	Рецидив $<50 \times 10^9/\text{л}$	Дополнительное снижение дозы на 25% в последующих циклах
Третий эпизод $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или фебрильная нейтропения (ANC $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ + лихорадка $\geq 38,5^\circ$ несмотря на прием факторов роста)	Третий эпизод $<50 \times 10^9/\text{л}$	Прекращение дозирования

Сокращения: ANC = абсолютное количество нейтрофилов; DLBCL = диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

а. Пациентам с тромбоцитопенией или нейтропенией, обусловленной инфильтрацией костного мозга при DLBCL, которые включены в исследование с количеством тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$ или нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, снижение дозы из-за низкого количества тромбоцитов или ANC не требуется.

Доксорубин

Коррекцию дозы доксорубина осуществляют согласно предписанию.

- 5 Рекомендуемый пожизненный предел кумулятивной дозы доксорубина составляет от 450 до 550 мг/м². Максимальная доза, назначаемая каждому пациенту, составляет от 300 до 400 мг/м², в зависимости от количества назначенных циклов. Ограничивающими дозу токсичностями терапии с использованием доксорубина являются мукозит, миелосупрессия и
- 10 кардиотоксичность. Миелосупрессия включает лейкопению, тромбоцитопению и анемию, она достигает максимального уровня через 10-14 дней после лечения.

Дозу доксорубина следует корректировать в день 1 следующего цикла дозирования, когда у субъектов развивается гематологическая токсичность, причиной которой может считаться доксорубин (см. таблицу 8 выше).

Кардиотоксичность в виде аритмии может возникать непосредственно после введения, а изменения ЭКГ могут сохраняться вплоть до 2 недель после введения. Однако кардиотоксичность может проявляться через несколько недель или месяцев после введения. Доксорубин метаболизируется в печени и выводится с желчью. Нарушение функции печени приводит к замедлению выведения лекарственного средства и, как следствие, к увеличению его задержки и накопления в плазме и тканях, что приводит к усилению клинической токсичности. Дозу доксорубина при нарушении функции печени снижают, как указано в таблице 9.

Таблица 9. Модификация дозы доксорубина в случае нарушения функции печени

Уровни билирубина в сыворотке*	Рекомендованная доза
2,0-3,0 мг/дл	50% от нормальной дозы
>3,0 мг/дл	25% от нормальной дозы

* Когда повышение уровня билирубина связано с гепатотоксичностью

Винкрестин

Коррекцию дозы винкрестина следует осуществлять согласно предписанию. Дозу винкрестина при нарушении функции печени уменьшают как указано в таблице 10.

Таблица 10: Модификация дозы винкрестина при нарушении функции печени

Уровни билирубина в сыворотке*	Рекомендованная доза
2,0-3,0 мг/дл	75% от нормальной дозы
>3,0 мг/дл	50% от нормальной дозы

* Когда повышение уровня билирубина связано с гепатотоксичностью

Дозы винкрестина снова увеличивают при улучшении гипербилирубинемии. Такое снижение дозы не требуется для субъектов с синдромом Жильбера и в тех случаях, когда повышение уровня билирубина обусловлено причинами, не связанными с печенью.

Неврологическая токсичность является наиболее распространенным неблагоприятным явлением при применении винкристина и зависит от дозы и возраста. В случае тяжелой нейротоксичности (степень ≥ 3) винкристин не следует назначать, особенно при наличии признаков парестезии или пареза. При невропатии степени 3 лечение может быть возобновлено с использованием 50% дозы, когда симптомы будут устранены. Дозу винкристина снижают на 25% при любом эпизоде непроходимости кишечника/запоре, требующем госпитализации. Введение винкристина прекращают на длительный срок при невропатии любого типа степени 4.

Преднизон (или его эквивалент)

Коррекцию дозы преднизона (или его эквивалента) следует осуществлять согласно предписанию. Осуществляют тщательный мониторинг пациентов, которым вводят в высоких дозах преднизон или его эквивалент, поскольку существует относительно более высокий риск развития или обострения некоторых состояний (например, бактериальных инфекций, вирусных инфекций, системных микозов, гипертензии, сахарного диабета и желудочно-кишечных заболеваний, таких как пептическая язва, панкреатит и дивертикулит).

В том случае, если у субъекта развивается нежелательное явление, связанное с введением кортикостероидов, и он не в состоянии переносить 100 мг преднизона (или его эквивалента), дозу корректируют до уровня, пригодного для данного субъекта, но она должна составлять не менее 80 мг преднизона в день (чтобы субъект все еще получал высокую дозу кортикостероидов). В исключительных обстоятельствах субъект может не переносить внезапную отмену стероидов после терапии в течение 5 дней. В таком случае показан режим сужения.

Оценки исследований

Демографические данные и исходные оценки

Собирают демографические данные субъектов, а также такую информацию, как дата постановки диагноза лимфомы, стадия по классификации Ann Arbor на момент постановки диагноза, включая конституциональные симптомы (симптомы В) и полученные ранее доказательства CD20-позитивности. Также собирают историю болезни, информацию о предшествующих и сопутствующих медикаментозных лечениях, сопутствующих процедурах и предшествующей

противораковой терапии и хирургических вмешательствах (включая предшествующую противораковую терапию NHL, такую как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиолучевая терапия и схемы системного лечения).

5 Оценки эффективности

Пригодные субъекты имеют по крайней мере 1 поддающийся измерению очаг заболевания (как указано в критериях включения) для оценки заболевания. Поддающимися измерению очагами лимфомы являются лимфатические узлы, новообразования в лимфатических узлах или экстранодальные участки.

10 Измерения осуществляют путем оценки изображений, при этом в качестве целевых поражений для каждого субъекта оценивают вплоть до 6 поддающихся измерению очагов. Очаги, не поддающиеся указанному выше измерению, рассматривают как поддающиеся оценке на основе объективного доказательства заболевания (например, с помощью рентгенографии, физикального обследования
15 или других процедур). Примеры поддающихся оценке заболеваний включают, например, поражение костного мозга, повреждения костей, выпоты или утолщение стенки кишечника.

Биопсии опухоли и костного мозга

У всех субъектов с доступными опухолями берут две свежие биопсии ядра
20 опухоли перед лечением эпоритамабом (в период скрининга) и 2 свежие биопсии ядра опухоли в начале цикла 2 в день 15 (± 1 неделя). Можно использовать архивный биопсийный материал опухоли, если он был взят в течение 3 месяцев до включения в исследование, если не может быть взята свежая биопсия при скрининге. Биопсия может представлять собой биопсию
25 всего лимфатического узла или биопсию ядра опухоли. Биопсии опухоли должны представлять собой FFPE (фиксированные в формалине парафинизированные образцы). Биопсии опухоли анализируют в отношении оценки MRD и исследуемых биомаркеров.

Рентгенографические оценки

30 Во время скрининга проводят ПЭТ-КТ с ФДГ (или КТ/МРТ и ФДГ-ПЭТ, если ПЭТ-КТ недоступна). Для пациентов с ФДГ-авидными опухолями, обнаруженными при скрининге, все последующие оценки заболевания включают ПЭТ с ФДГ с использованием 5-балльной шкалы, описанной у Barrington и др. (J

Clin Oncol; 32, 2014, сс. 3048-3058; балл 1: поглощения в резидуальной массе нет; балл 2: поглощение в резидуальной массе \leq поглощения в средостении; балл 3: поглощение в резидуальной массе $>$ поглощения в средостении, но \leq поглощения в печени; балл 4: поглощение в резидуальной массе умеренно выше чем в печени; балле 5: поглощение в резидуальной массе значительно выше, чем в печени, и/или появляются новые патологические очаги; балл X: появление областей новообразований, вероятнее всего, не связанных с лимфомой). Если ПЭТ-КТ с контрастированием недоступна, проводят только стандартную диагностическую КТ/МРТ и стандартную ПЭТ с ФДГ. Пациентам с непереносимостью вводимых IV контрастных веществ для КТ проводят КТ с использованием вводимого орально контрастного вещества.

МРТ можно использовать для оценки очагов заболевания, которые невозможно адекватно визуализировать с помощью КТ, или для пациентов с непереносимостью контрастных веществ для КТ. В тех случаях, когда МРТ является предпочтительным методом визуализации, МРТ осуществляют при скрининге и при всех последующих оценках ответа.

Оценки костного мозга

Для всех пациентов при скрининге получают биопсию костного мозга (архивную или свежую), с аспиратом или без него, чтобы задокументировать поражение костного мозга лимфомой. Биопсию костного мозга, полученную в рамках обычного SOC, можно использовать, если она проводилась за вплоть до 42 дней до введения первой дозы эпоритамаба. Если получен аспират костного мозга, то определение поражения костного мозга может быть подтверждено с помощью проточной цитометрии. Биопсию костного мозга получают (1) при скрининге, (2) у субъектов с поражением костного мозга при скрининге, у которых позже достигается CR по данным визуализации — оценка костного мозга включает морфологическое исследование и либо проточную цитометрию, либо ИГХ, если это требуется, для подтверждения наличия или отсутствия (полной ремиссии) лимфомы; (3) для субъектов с поражением костного мозга, задокументированным при скрининге, у которых позже достигается CR по данным визуализации — часть аспирата, собранного для подтверждения CR, следует использовать для оценки MRD.

Оценка минимальной остаточной болезни

MRD оценивают путем отслеживания присутствия ДНК, которая кодирует В-клеточный рецептор (BCR), специфически экспрессируемый раковыми клетками. Последовательность ДНК указанного BCR идентифицируют с использованием биопсии опухоли, полученной при скрининге. После начала лечения в определенные моменты времени и во время CR берут образцы крови для оценки того, снижается ли количество раковой ДНК, рассматриваемой в качестве потенциального показателя (раннего) ответа, а также для оценки MRD. В качестве исследовательского анализа, когда у субъекта достигается метаболитический/рентгенографически подтвержденный CR и при скрининге задокументировано поражение костного мозга, часть аспирата, собранного для подтверждения CR, используют для оценки MRD.

Оценка ответа заболевания и прогрессирования заболевания

Ответ заболевания оценивают с использованием как критериев Лугано (описанных у Cheson и др., J Clin Oncol; 32: 2014, сс. 3059-3068 (см., в частности, таблицу 3 у Cheson и др., 2014), так и LYRIC (таблица 11) для принятия решений о продолжении лечения.

Конечные точки определяют следующим образом:

Общую частоту ответов (ORR) определяют как долю субъектов, у которых достигнут ответ, представляющий собой PR или CR, до начала последующей терапии.

Время до ответа (TTR) определяют среди респондеров как время между введением первой дозы эпоритамаба (в день 1 цикла 1) и первым задокументированным PR или CR.

Продолжительность ответа (DOR) определяют среди респондеров как время от первой регистрации PR или CR до даты начала прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяют как время от даты первого дозирования (день 1 цикла 1) эпоритамаба до даты прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

Общую выживаемость (OS) определяют как время от даты первого дозирования (день 1 цикла 1) эпоритамаба до даты смерти.

Время до следующей антилимфомной терапии (TTNT) определяют как количество дней со дня 1 цикла 1 до первого задокументированного назначения последующей антилимфомной терапии.

5 Частоту встречаемости отрицательного статуса MRD определяют как долю субъектов, у которых до начала последующей терапии по меньшей мере 1 признак MRD не поддавался обнаружению в соответствии с определенным пороговым значением.

10 Критерии Лугано (см., например, Cheson и др., J Clin Oncol, 32, 2014, сс. 3059-3068, определения полного ответа, частичного ответа, отсутствие ответа/стабильное течение заболевания и прогрессирование заболевания).

Целевые и нецелевые поражения

15 Целевые поражения для критериев Лугано включают вплоть до 6 крупнейших главных узлов, узловых образований или других лимфоматозных поражений, для которых измеряют два диаметра и которые предпочтительно находятся в разных областях тела, характеризующих общую тяжесть заболевания субъекта, включая заболевания средостения и брюшинного пространства, если это имеет место. На исходном уровне поддающийся измерению узел имеет наибольший диаметр >15 мм (LDi). Поддающееся измерению экстранодальное заболевание может быть включено в шесть репрезентативных целевых поражений. На исходном уровне поддающиеся измерению экстранодальные повреждения должны иметь LDi >10 мм.

25 Все другие поражения (включая узловые, экстранодальные и поддающиеся оценке заболевания) могут рассматриваться как нецелевые поражения (например, кожа, желудочно-кишечный тракт, кости, селезенка, печень, почки, плевральные или перикардальные выпоты, асциты, кости, костный мозг).

(б) Разделенные очаги поражения и сливающиеся очаги поражения

30 Со временем очаги поражения могут разделяться или сливаться. В случае разделенных очагов поражений индивидуальные произведения перпендикулярных диаметров (PPD) узлов следует суммировать, чтобы получить PPD разделенного очага поражения; это PPD добавляют к сумме PPD остальных очагов поражения для оценки ответа. Если происходит последующий рост любого или всех указанных дискретных узлов, то для оценки прогрессирования

используют максимальную величину для каждого отдельного узла. В случае сливающихся очагов поражения следует сравнивать PPD сливающейся массы с суммой PPD индивидуальных узлов, при этом необходимо увеличение PPD сливающейся массы более чем на 50% по сравнению с суммой отдельных узлов для того, чтобы считать, что имеет место прогрессирование заболевания (PD). LD_i и наименьший диаметр (SD_i) более не требуются для определения прогрессирования.

LYRIC

Клинические исследования продемонстрировали, что иммунотерапия рака может приводить к раннему рентгенографически выявляемому прогрессированию (включая появление новых очагов поражения) с последующим замедленным ответом. Поскольку это первоначальное увеличение размера опухоли может быть вызвано инфильтрацией иммунных клеток в условиях Т-клеточного ответа, указанное прогрессирование может не свидетельствовать об истинном прогрессировании заболевания и поэтому его называют «псевдопрогрессированием» (Wolchok и др., Clin Cancer Res; 15, 2009, сс. 7412-7420).

Принятые в настоящее время критерии Лугано для оценки ответа (Cheson и др., J Clin Oncol; 32, 2014, сс. 3059-3068) не учитывают псевдопрогрессирование, и существует значительный риск преждевременного прекращения приема потенциально эффективного иммуномодулирующего лекарственного средства после выявления атипичного ответа. Атипичные ответы характеризуются либо ранним прогрессированием существующих очагов поражения, за которым позднее следует ответ, либо развитием новых очагов поражения, с уменьшением опухоли в других местах или без него.

LYRIC - это модификация критериев Лугано оценки ответа, которые были адаптированы к иммунотерапии, и они вводят новую более мягкую категорию ответа: обозначение «неопределенный ответ» (IR) (Cheson и др., Blood; 128, 2016, сс. 2489-2496). Это обозначение IR было введено для возможности идентификации случаев «атипичного ответа» до тех пор, пока биопсия или последующая визуализация не подтвердят, что он представляет собой вспышку/псевдопрогрессирование или истинное PD.

Субъект, у которого согласно критериям/классификации Лугано обнаружено PD, будет рассматриваться как имеющий IR при выполнении 1 или более из 3 следующих условий:

5 **IR (1):** Увеличение на $\geq 50\%$ общей опухолевой нагрузки (оцениваемой по сумме произведений диаметров [SPD] вплоть до 6 целевых очагов поражения) в первые 12 недель терапии без клинического ухудшения.

10 **IR (2):** Появление новых очагов поражения или рост одного или нескольких существующих очагов поражения $\geq 50\%$ в любой момент во время лечения, происходящее/происходящий на фоне отсутствия общего прогрессирования (увеличение SPD $< 50\%$) общей опухолевой нагрузки, оцениваемой по SPD вплоть до 6 очагов поражения, любой момент во время лечения.

IR (3): Увеличение поглощения ФДГ в 1 или более очагах поражения без сопутствующего увеличения размера или количества очагов поражения.

15 Может оказаться, что в один и тот же момент времени субъект может соответствовать критериям как для IR(1), так и для IR(2) и IR(3): например, может возникнуть новый ФДГ-авидный очаг поражения при отсутствии общего прогрессирования (IR[2]), и одновременно может иметь место увеличение поглощения ФДГ в отдельном очаге поражения (IR[3]). В таких случаях приоритет должен быть отдан обозначению IR(1) или IR (2) (например, IR[2] в
20 приведенном выше примере).

Таблица 11. LYRIC

	CR	PR	SD	PD
LYRIC	Такой же критерий, что и в классификации Лугано	Такой же критерий, что и в классификации Лугано	Такой же критерий, что и в классификации Лугано	Такой же критерий, что и в классификации Лугано, за следующими исключениями: Категории IR: IR (1): увеличение SPD $\geq 50\%$ в первые 12 недель терапии IR (2): увеличение SPD $\geq 50\%$, сопровождающееся а) возникновением нового(ых) очага(ов) поражения, или б) увеличением $\geq 50\%$ 1 очага поражения или нескольких очагов поражения в любой

LYRIC	CR	PR	SD	PD
				<p>момент во время лечения</p> <p>IR (3): Увеличение поглощения ФДГ без сопутствующего увеличения размера очага поражения, соответствующего критериям PD</p>

5 Субъектов, отнесенных к категории IR любого типа, повторно обследуют путем визуализации еще через 12 недель (или раньше, если это клинически показано). В это время ответ должен быть повторно оценен, и следует считать, что у субъекта действительно имеет место PD при выполнении следующих условий:

10 Последующий контроль IR(1): В случае IR(1) следует проводить сравнение между первым установленным IR(1) и текущим SPD. IR(1) следует рассматривать как PD, если: (а) имеет место увеличение SPD на $\geq 10\%$ по сравнению с первым IR1 **И** (б) имеет место увеличение на ≥ 5 мм (в любом направлении) ≥ 1 очага поражения для очагов ≤ 2 см и на ≥ 10 мм для очагов > 2 см, чтобы соответствовать критериям Лугано.

15 Последующий контроль IR(2): В случае IR(2) новый(е) или растущий(е) очаг(и) поражения добавляют к целевому очагу поражения (очагам поражения), в общей сложности до не более чем 6 очагов поражения IR(2) следует рассматривать как PD, если: (а) имеет место увеличение SPD на $\geq 50\%$ (вновь определенный набор целевых очагов поражения) от максимальной величины.

20 Последующий контроль IR(3): IR(3) следует рассматривать как PD, если очаг поражения с повышенным поглощением ФДГ также характеризуется увеличением размера.

Оценки клинической безопасности

Безопасность оценивают на основе определения неблагоприятных явлений, результатов лабораторных тестов, ЭКГ, измерений жизненно важных показателей, результатов физикального обследования и общего состояния по шкале ECOG. Также оценивают синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (например, как описано Lee и др., *Biol Blood Marrow Transplant*; 25, 2019, сс. 625-638), конституциональные симптомы (симптомы В), реакцию вспышки опухоли и выживаемость.

Результаты, сообщаемые пациентом

Результаты, сообщаемые пациентом, оценивают с помощью опросника FACT-Lym качества жизни, связанного со здоровьем (QOL), который оценивает качество жизни пациентов с лимфомой.

Предварительные результаты

По состоянию на 15 июля 2021 года 9 пациентов лечили комбинацией экоритамаб + R-CHOP (4 получали экоритамаб в дозе 24 мг; 5 – в дозе 48 мг), при этом 4 пациента завершили ≥ 6 циклов. Медианный возраст составлял 66 лет (диапазон 56–78). Все пациенты имели стадию заболевания III–IV. На момент прекращения сбора данных все пациенты продолжали лечение, медиана периода наблюдения составляла 12,2 недели (диапазон 2,2-28,2). Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при лечении, были синдром высвобождения цитокинов (CRS) (56%, все степени 1/2), анемия (42%, все степени 2/3), нейтропения (42%, все степени 3/4), усталость (33%, все степени 1/2) и периферическая невропатия (33%, все степени 1/2). Следует отметить, что не было зарегистрировано ни одного случая CRS степени ≥ 3 или фебрильной нейтропении. Не было выявлено ограничивающей дозу токсичности. У четырех пациентов оценка ответа ≥ 1 , при этом у 3 был подтвержден полный метаболический ответ (CMR; все в группе с эскалацией дозы экоритамаба до 24 мг) и у 1 пациента был подтвержден частичный метаболический ответ (группа, которой вводили дозу экоритамаба 48 мг) к неделе 6; у 2 из 3 пациентов с CMR оценка ответа была проведена через 6 месяцев, и у обоих в это время сохранялся CMR. Обе группы, которым вводили дозы, были одобрены Комитетом по эскалации дозы и Комитетом по безопасности, и была открыта часть исследования с расширением для набора дополнительных пациентов.

По состоянию на 8 сентября 2021 года доза была введена 24 пациентам. Фаза исследования с расширением с использованием дозы 48 мг была открыта 30 июня 2021 года. Осуществляли наблюдение за 7 респондерами, участвовавшими в исследовании с эскалацией дозы. Наиболее

5 распространенными сопутствующими заболеваниями были ССЗ и анемия. Большая часть CRS имела степень 1/2. Имел место один эпизод с CRS степени 3, который лечили тоцилизумабом, и он был излечен. Эти данные являются предварительными и неподтвержденными, а необработанные данные и данные об ответах не полностью доступны на сайте.

10 Заключение:

Эти предварительные данные свидетельствуют о том, что эпкоритамаб в комбинации с R-CHOP характеризуется контролируемым профилем безопасности без каких-либо новых сигналов безопасности. Неблагоприятные явления были аналогичны тем, о которых сообщалось ранее при монотерапии эпкоритамабом и R-CHOP. У всех пациентов, которых можно было обследовать, был достигнут ранний ответ, при этом все пациенты продолжали лечение. Будут представлены обновленные и дополнительные данные о пациентах, подвергавшихся лечению на фазе исследования с расширением.

Таблица 9: Перечень последовательностей

SEQ ID	Описание	Последовательность
1	huCD3 VH CDR1	GFTFNTYA
2	huCD3 VH CDR2	IRSKYNNYAT
3	huCD3 VH CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY
4	huCD3 VL CDR1	TGAVTTSNY
-	huCD3 VL CDR2	GTN
5	huCD3 VL CDR3	ALWYSNLWV
6	huCD3 VH1	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNL KTEDTAMYCYVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS
7	huCD3 VL1	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTTPGQ AFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFC ALWYSNLWVFGGGTKLTVL
8	VH CD20 – 7D8 CDR1	GFTFHDTYA
9	VH CD20 – 7D8 CDR2	ISWNSGTI

SEQ ID	Описание	Последовательность
10	VH CD20 – 7D8 CDR3	AKDIQYGNYYYYGMDV
11	VL CD20 – 7D8 CDR1	QSVSSY
-	VL CD20 – 7D8 CDR2	DAS
12	VL CD20 – 7D8 CDR3	QQRSNWPIT
13	VH CD20 – 7D8	EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGK GLEWVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCAKDIQYGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
14	VL CD20 – 7D8	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSN WPITFGQGTRLEIK
15	Константная область тяжелой цепи IgG1 – WT (аминокислотные положения 118-447 согласно EU-нумерации). CH3-участок выделен курсивом	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG <i>QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPG</i>
16	Константная область тяжелой цепи IgG1-LFLEDA (аминокислотные положения 118-447 согласно EU-нумерации).	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
17	IgG1 F405L (аминокислотные положения 118-447 согласно EU-нумерации)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFLLYKSLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
18	IgG1-K409R (аминокислотные положения 118-447 согласно EU-нумерации)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
19	IgG1-LFLEDA-F405L (FEAL) (аминокислотные положения 118-447 согласно EU-	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG

SEQ ID	Описание	Последовательность
	нумерации)	QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
20	IgG1-LFLEDA-K409R (FEAR) (аминокислотные положения 118-447 согласно EU-нумерации)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFE EG GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVA V SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
21	CH3-участок IgG1	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
22	Константная область человеческой LC-лямбда	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
23	Константная область человеческой LC-каппа	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
24	Тяжелая цепь huCD3-LFLEDA-F405L (FEAL)	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNLLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFE EG GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVA V SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
25	VL+CL легкой цепи huCD3	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTTPGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYNSLWVFGG T KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
26	Тяжелая цепь CD20-7D8-LFLEDA-K409R (FEAR)	EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFH D YAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGT T TVVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFE EG GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVA V SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
27	VL+CL легкой цепи CD20 –	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT I SSLEPEDFAVYYCQQRSN

SEQ ID	Описание	Последовательность
	7D8	WPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
28	Человеческий CD3 (эпсилон)	MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGDGNEEMGGITQTPYKVSISGTT VILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSEL EQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIV IVDICITGLLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNK RPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRI
29	Человеческий CD20	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGP IAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFF MRESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVWYPLWG GIMYIISGSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIM DILNIKISHFLKME SLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCY SIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSA EEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEEEETETNFPE PPQDQESSPIENDSSP

Выделены жирным шрифтом и подчеркнуты FE; A; L и R, соответствующие положениям 234 и 235; 265; 405 и 409 соответственно, номера указанных положений даны в соответствии с EU-нумерацией. В переменных областях подчеркнуты те CDR-участки, которые аннотированы в соответствии с обозначениями IMGT.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у человека, где способ включает введение человеку биспецифического антитела и введение в эффективном количестве (а) ритуксимаба, (б) циклофосфамида, (в) доксорубина, (г) винкристина и (д) преднизона, где биспецифическое антитело содержит:

(I) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD3ε (эпсилон), и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 6, и в VL-области содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 7; и

(II) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с человеческим CD20, и содержит VH-область и VL-область, в котором VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VH-области SEQ ID NO: 13, и VL-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности VL-области SEQ ID NO: 14;

в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг и в котором биспецифическое антитело, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон вводят с использованием 21-дневных циклов.

2. Способ по п. 1, в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг.

3. Способ по п. 1, в котором биспецифическое антитело вводят в дозе 48 мг.

4. Способ по одному из п.п. 1-3, в котором биспецифическое антитело вводят один раз каждую неделю (еженедельное введение).

5. Способ по п. 4, в котором еженедельное введение 24 мг или 48 мг осуществляют в течение трех и одной трети 21-дневных циклов.

5 6. Способ по п. 4 или п. 5, в котором после еженедельного введения биспецифическое антитело вводят один раз каждые три недели.

7. Способ по п. 6, в котором введение один раз каждые три недели осуществляют в течение двух или четырех 21-дневных циклов.

10 8. Способ по п. 7, в котором после введения один раз каждые три недели биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов.

15 9. Способ по п. 8, в котором введение один раз каждые четыре недели осуществляют в течение всего периода лечения биспецифическим антителом, составляющего вплоть до одного года.

20 10. Способ по одному из п.п. 4-9, в котором перед введением первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят примирующую дозу биспецифического антитела в цикле 1 21-дневных циклов.

11. Способ по п. 10, в котором примирующую дозу вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг.

25 12. Способ по п. 10 или п. 11, в котором примирующая доза составляет 0,16 мг.

30 13. Способ по одному из п.п. 10-12, в котором после введения примирующей дозы и до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу биспецифического антитела.

14. Способ по п. 13, в котором примирующую дозу вводят в день 1 и промежуточную дозу вводят в день 8 до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг в день 15 цикла 1.

5 15. Способ по п. 13 или п. 14, в котором промежуточная доза составляет 0,8 мг.

16. Способ по одному из п.п. 1-15, в котором ритуксимаб вводят один раз каждые три недели.

10

17. Способ по п. 16, в котором введение ритуксимаба один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

15 18. Способ по одному из п.п. 1-17, в котором ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м².

19. Способ по одному из п.п. 1-18, в котором циклофосфамид вводят один раз каждые три недели.

20 20. Способ по п. 19, в котором введение циклофосфамида один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

21. Способ по одному из п.п. 1-20, в котором циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м².

25

22. Способ по одному из п.п. 1-21, в котором доксорубицин вводят один раз каждые три недели.

23. Способ по п. 22, в котором введение доксорубицина один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

30

24. Способ по одному из п.п. 1-23, в котором доксорубицин вводят в дозе 50 мг/м².

25. Способ по одному из п.п. 1-24, в котором винкристин вводят один раз каждые три недели.

5 26. Способ по п. 25, в котором введение винкрестина один раз каждые три недели осуществляют в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

27. Способ по одному из п.п. 1-26, в котором винкристин вводят в дозе 1,4 мг/м².

10 28. Способ по одному из п.п. 1-27, в котором преднизон вводят один раз с первого по пятый день 21-дневных циклов.

15 29. Способ по п. 28, в котором преднизон вводят в течение шести или восьми 21-дневных циклов.

30. Способ по одному из п.п. 1-29, в котором преднизон вводят в дозе 100 мг/день.

20 31. Способ по одному из п.п. 1-30, в котором ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день (например, в день 1 циклов 1-6 или циклов 1-8 21-дневных циклов).

25 32. Способ по одному из п.п. 1-31, в котором режим дозирования ритуксимаба, циклофосфамаида, доксорубина, винкрестина, преднизона и биспецифического антитела представлен в таблице 2.

30 33. Способ по одному из 1, 2 и 4-32, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5 и 6: дозу 24 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

5 (в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

34. Способ по одному из п.п. 1 и 3-32, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

10 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5 и 6: дозу 48 мг вводят в день 1;

15 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-6; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-6.

35. Способ по п. 33 или п. 34, в котором биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов в день 1, начиная с цикла 7.

20

36. Способ по одному из п.п. 1, 2 и 4-32, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

25 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 24 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 24 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 24 мг вводят в день 1;

30 (б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

(в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

37. Способ по одному из п.п. 1 и 3-32, в котором введение осуществляют с использованием 21-дневных циклов и в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

5 (I) в цикле 1: примирующую дозу 0,16 мг вводят в день 1, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в день 8 и дозу 48 мг вводят в день 15;

(II) в циклах 2-4: дозу 48 мг вводят в дни 1, 8 и 15;

(III) в циклах 5-8: дозу 48 мг вводят в день 1;

(б) ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и винкристин вводят в день 1 в циклах 1-8; и

10 (в) преднизон вводят в дни 1-5 в циклах 1-8.

38. Способ по п. 36 или п. 37, в котором биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели с использованием 28-дневных циклов в день 1, начиная с цикла 9.

15

39. Способ по одному из п.п. 1-38, в котором биспецифическое антитело вводят подкожно.

40. Способ по одному из п.п. 1-39, в котором ритуксимаб вводят 20 внутривенно.

41. Способ по одному из п.п. 1-40, в котором циклофосфамид вводят внутривенно.

25 42. Способ по одному из п.п. 1-41, в котором доксорубицин вводят внутривенно.

43. Способ по одному из п.п. 1-42, в котором винкристин вводят внутривенно.

30

44. Способ по одному из п.п. 1-43, в котором преднизон вводят внутривенно или орально.

45. Способ по одному из п.п. 1-44, в котором ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят последовательно.

5 46. Способ по одному из п.п. 1-45, в котором преднизон вводят первым, ритуксимаб вводят вторым, циклофосфамид вводят третьим, доксорубин вводят четвертым, винкристин вводят пятым и биспецифическое антитело вводят последним, если ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон и биспецифическое антитело вводят в один и тот же
10 день.

47. Способ по одному из п.п. 1-46, в котором DLBCL представляет собой DLBCL с двойным «попаданием» или тройным «попаданием».

15 48. Способ по одному из п.п. 1-47, в котором DLBCL представляет собой фолликулярную лимфому степени 3B.

49. Способ по одному из п.п. 1-48, в котором согласно Международному прогностическому индексу (IPI) или пересмотренному IPI субъект имеет балл
20 ≥ 3 .

50. Способ по одному из п.п. 1-49, в котором субъект не получал предшествующей терапии по поводу DLBCL или фолликулярной лимфомы степени 3B.
25

51. Способ по одному из п.п. 1-50, в котором:

(I) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно, и
30 VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, последовательность GTN и SEQ ID NO: 5 соответственно; и

(II) вторая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10 соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, которые содержат аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, последовательность DAS и SEQ ID NO: 12 соответственно.

52. Способ по одному из п.п. 1-51, в котором:

(I) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и

(II) вторая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

53. Способ по одному из п.п. 1-52, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из гуманизированного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, λ (лямбда).

54. Способ по п. 53, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела содержит константную область легкой λ -цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22.

55. Способ по одному из п.п. 1-54, в котором второе связывающее плечо биспецифического антитела имеет происхождение из человеческого антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, κ (каппа).

56. Способ по п. 55, в котором второе связывающее плечо содержит константную область легкой κ -цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23.

57. Способ по одному из п.п. 1-56, в котором биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью человеческого IgG1.

5

58. Способ по одному из п.п. 1-57, в котором биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область.

59. Способ по одному из п.п. 1-58, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в которой и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1 SEQ ID NO: 15, представляют собой F, E и A соответственно.

15

60. Способ по одному из п.п. 1-59, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в которой в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, представленной в SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в которой во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1 SEQ ID NO: 15 представляет собой R, или наоборот.

20

61. Способ по одному из п.п. 1-60, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, в котором

25

(I) и в первой, и во второй тяжелых цепях аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1 SEQ ID NO: 15 представляют F, E и A соответственно, и

30

(II) в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1, имеющей SEQ ID

NO: 15, представляет собой L, и в котором во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи человеческого IgG1 SEQ ID NO: 15 представляет собой R, или наоборот.

5

62. Способ по п. 61, в котором биспецифическое антитело содержит константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

10 63. Способ по одному из п.п. 1-62, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, тяжелую цепь и легкую цепь, которые содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно.

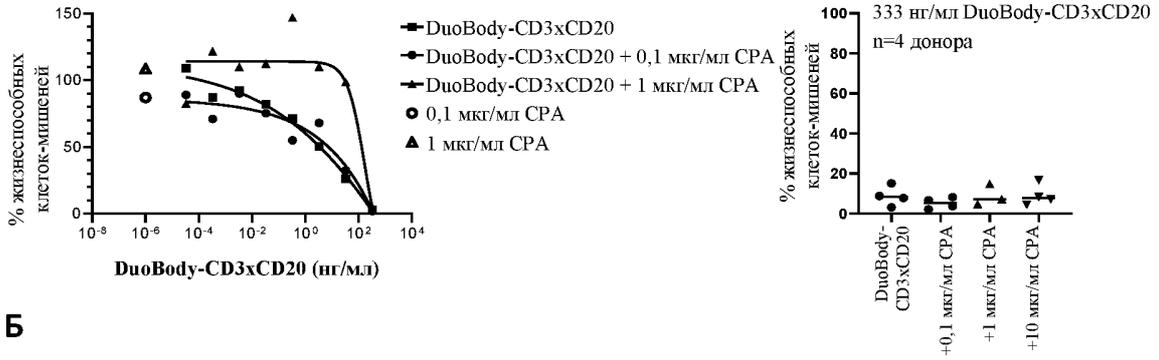
15

64. Способ по одному из п.п. 1-63, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 24 и 25 соответственно, тяжелую цепь и легкую цепь, которые состоят из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 26 и 27 соответственно.

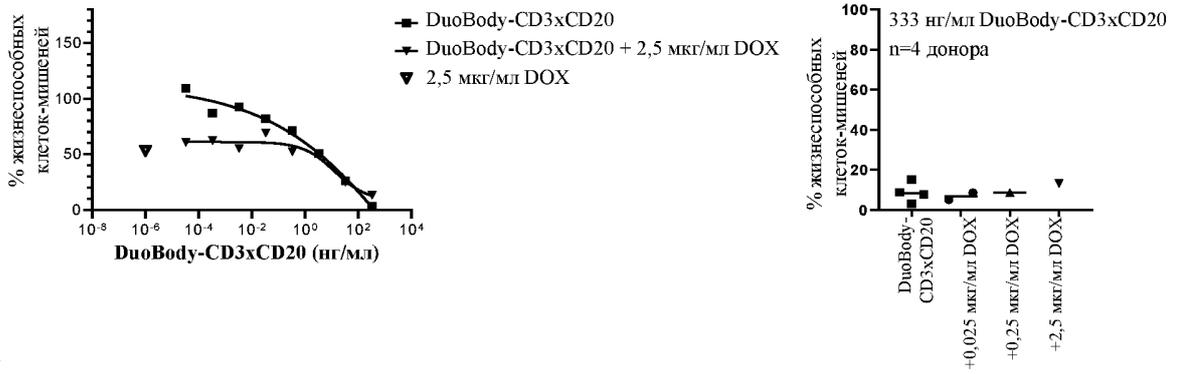
20

65. Способ по одному из п.п. 1-64, в котором биспецифическое антитело представляет собой эпокоритамаб или его биоаналог.

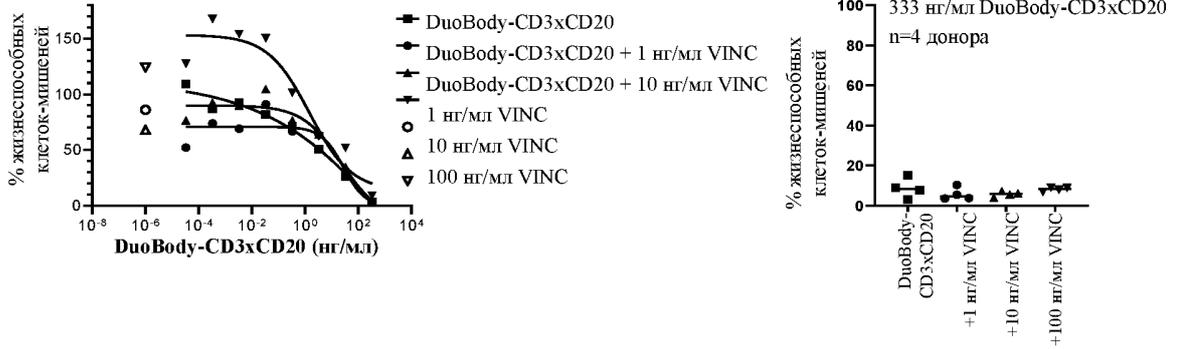
A



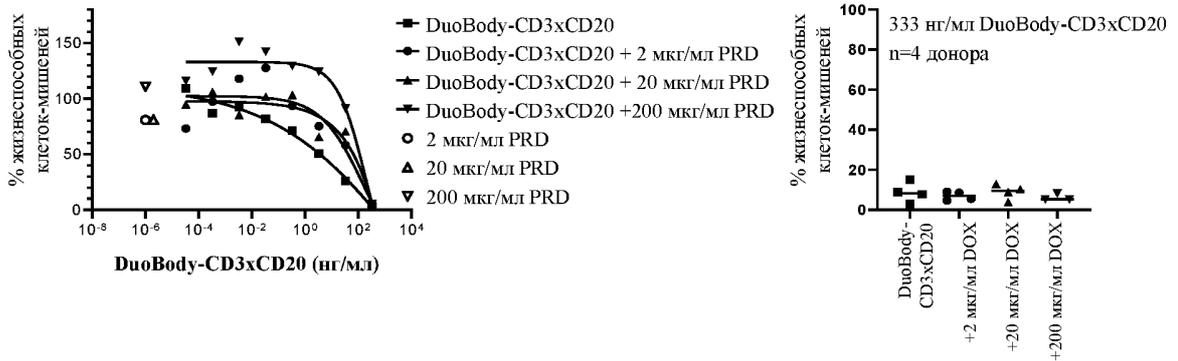
Б



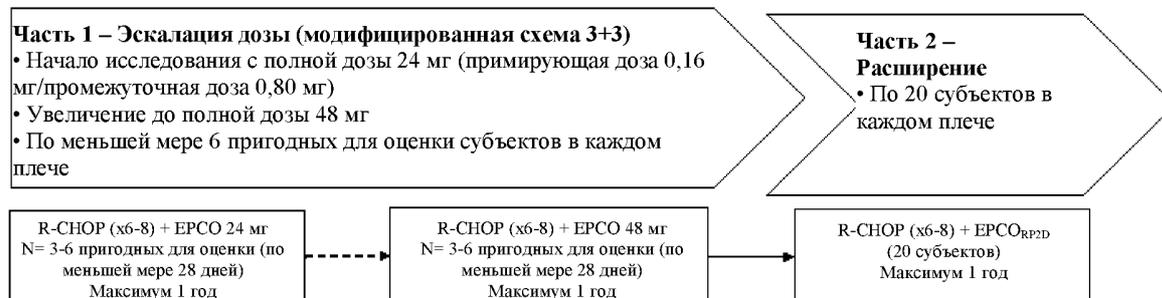
В



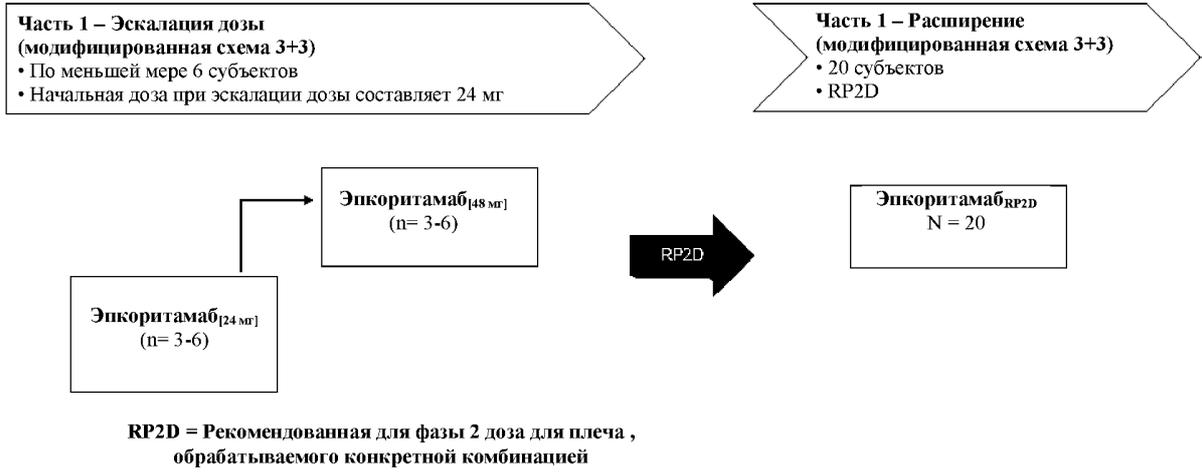
Г



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3