

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390781** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.06.29**

(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 В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ**

(31) **63/076,765**  
(32) **2020.09.10**  
(33) **US**  
(86) **PCT/EP2021/075021**  
(87) **WO 2022/053657 2022.03.17**  
(71) Заявитель:  
**ГЕНМАБ А/С (DK)**

(72) Изобретатель:  
**Эллиотт Брайан, Ахмади Тахамтан (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 предложены способы клинического лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ) (например, рецидивирующей и/или рефрактерной ДКВКЛ, подходящей для аутологичной трансплантации стволовых клеток) у людей с использованием биспецифического антитела, связывающегося с CD3 и CD20, в сочетании со стандартным режимом лечения R-DHAX/C (ритуксимабом, дексаметазоном, цитарабином и оксалиплатином/карбоплатином).



**A1**

**202390781**

**202390781**

**A1**

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

5

Область техники

Настоящее изобретение относится к биспецифическим антителам, нацеленным как на CD3, так и на CD20, и к применению таких антител в сочетании со стандартной схемой лечения R-DHAX/C (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин/карбоплатин) для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ), например, рецидивирующей и/или рефрактерной (Р/Р) ДКВКЛ (например, Р/Р ДКВКЛ, при которой можно трансплантировать аутологичные стволовые клетки (ТАСК)). Также предусмотрены полезные схемы лечения.

15 Предшествующий уровень техники

ДКВКЛ является наиболее распространенной неходжкинской лимфомой (НХЛ), и стандартной терапией первой линии является применение R-СНОР. Частота излечения этой комбинацией для общей популяции впервые диагностированной ДКВКЛ составляет от 60% до 70% (Sehn с соавт., *Blood* 2007; 109:1857-1861). Попытки улучшить результаты терапии первой линии, включая усиление дозы и добавление других препаратов для усиления схемы лечения, не дали достаточных доказательств для изменения стандарта лечения.

Факторы риска, влияющие на частоту полного ответа (ПО) на лечение первой линии, рецидив заболевания и общую выживаемость (ОВ), включены в Международный прогностический индекс (IPI – International Prognostic Index) или пересмотренный IPI (Revised-IPI; R-IPI): возраст >60 лет, Восточную объединенную онкологическую группу (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) >1 или по индексу Карновского (KPS – Karnofsky performans status) <60, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) > верхней границы нормы (ВГН); экстранодальное заболевание >1 (2 или более) и стадия заболевания 3 или 4 (Project с соавт., *N Engl J Med* 1993;329:987-994; Sehn с соавт., см. выше). В то время как пациенты в группе умеренного риска (фактор IPI 1-2) имеют 4-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) 80% после стандартной терапии первой линии R-СНОР,

45% пациентов в группе высокой степени риска (фактор IPI 3-5) достигают только 4-летней ВБП и ОВ на уровне 55% (Sehn с соавт., см. выше).

Приблизительно 35% пациентов с ДКВКЛ либо первично рефрактерны, либо рецидивируют после стандартной химиоиммунотерапии первой линии. В этой группе единственным вариантом для долгосрочного выживания является химиотерапия спасения (резервная химиотерапия), такая как ритуксимаб в сочетании с ДНАХ (дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин) или ДНАС (дексаметазон, цитарабин и карбоплатин), с последующей высокодозной терапией (ВДТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ТАСК; Tixier с соавт., *Hematol Oncol* 2017;35:584-590). Однако только половина пациентов с Р/Р ДКВКЛ подходят для проведения ВДТ-ТАСК, а среди тех, кому показана трансплантация, некоторые нечувствительны к терапии спасения, что исключает процедуру ТАСК. Наконец, у значительной части пациентов после лечения ВДТ-ТАСК возникает рецидив, примерно у 45% прогрессирование происходит в течение 3 лет (Gisselbrecht с соавт., *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190). В целом менее 10% пациентов с Р/Р ДКВКЛ могут рассчитывать на излечение стандартными вторичными методами лечения. Для пациентов, которые рецидивируют после ВДТ-ТАСК или не имеют права на нее, существуют варианты паллиативного лечения с целью достижения ремиссии и продления выживания (Locke с соавт., *Lancet Oncol* 2019;20:31-42; Schuster с соавт., *N Engl J Med* 2019;380:45-56). Однако доступ к такому узкоспециализированному вмешательству ограничен.

Учитывая ограниченную эффективность и реакцию субъектов на доступные в настоящее время методы лечения, особенно для тех, у кого случился рецидив или они невосприимчивы к доступным в настоящее время методам лечения, необходимы новые и эффективные методы лечения.

#### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусматривают способы лечения людей с ДКВКЛ, например, рефрактерной и/или рецидивирующей (Р/Р) ДКВКЛ (например, Р/Р ДКВКЛ, подходящей для ТАСК), путем введения биспецифического антитела, которое связывается с CD3 и CD20 в сочетании со стандартной схемой лечения R-ДНАХ/С, в частности, предпочтительными схемами клинического лечения.

В одном объекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ) у человека, включающий введение субъекту комбинации эпоритамаба с R-DHAX/C, например, способ, включающий введение субъекту эффективного количества (а) ритуксимаба, (б) дексаметазона, (в) цитарабина, (г) оксалиплатина/карбоплатина и (д) эпоритамаба.

В одном объекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ) у человека, включающий введение субъекту комбинации эпоритамаба с R-DHAX/C, например, способ, включающий введение субъекту биспецифического антитела и эффективного количества (а) ритуксимаба, (б) дексаметазона, (в) цитарабина и (г) оксалиплатина/карбоплатина, причем биспецифическое антитело содержит:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3 $\epsilon$  (эпсилон) человека и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), где 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, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD20 человека и содержит VH-область и VL-область, где 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;

где биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг, и где ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят в дозе (или в примерной дозе) 24 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят в дозе (или в примерной дозе) 48 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъекту планируют трансплантировать аутологичные стволовые клетки (TACK).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят один раз в неделю в дозе 24 мг или 48 мг (еженедельное введение/недельная доза) 21-дневными циклами, например, на протяжении трех и одной трети 21-дневных циклов (то есть в 15-й день 1-го цикла и в 1-й, 8-й и 15-й дни циклов со 2-го по 4-й). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые две недели в 28-дневных циклах после еженедельного введения, если ТАСК не проводится в четвертом 21-дневном цикле, например, до проведения ТАСК или в течение пяти 28-дневных циклов, в зависимости от того, что раньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели в 28-дневных циклах до проведения ТАСК, если после пяти 28-дневных циклов введения раз в две недели ТАСК не проводят. В другом варианте осуществления настоящего изобретения начальную дозу (например, 0,16 мг или примерно 0,16 мг) биспецифического антитела вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после введения начальной дозы и до введения еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу (например, 0,8 мг или примерно 0,8 мг) биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения начальную дозу вводят за одну неделю до промежуточной дозы, а промежуточную дозу вводят за одну неделю до первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксимаб вводят в 21-дневном цикле один раз каждые три недели, например, в течение трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$ .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят один раз в день с 1-го по 4-й день 21-дневными циклами, например, в течение трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят в дозе 40 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят дважды каждые три недели 21-дневными циклами, например, в течение трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят в дозе  $2 \text{ г/м}^2$ . В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения дозу  $2 \text{ г/м}^2$  вводят всего два раза в течение с 1-го по 2-й дни 21-дневных циклов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения второе введение цитарабина на 2-й день 21-дневного цикла проводят через 12 часов после начала первого введения цитарабина в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозу  $2 \text{ г/м}^2$  вводят всего два раза в течение 2-го и 3-го дней. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второе введение цитарабина на 3-й день 21-дневного цикла проводят через 12 часов после начала первого введения цитарабина во 2-й день 21-дневного цикла.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят в рамках 21-дневного цикла один раз каждые три недели, например, в течение трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$ .

15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения карбоплатин вводят в рамках 21-дневного цикла один раз каждые три недели, например, в течение трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят в дозе  $\text{AUC} = 5 \text{ мг/мл/мин}$ , как определено согласно формуле Калверта.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксимаб, дексаметазон, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят в один день (например, в 1-й день циклов с 1-го по 3-й), например, как показано в табл. 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят на следующий день после введения ритуксимаба, дексаметазона, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение лекарственных препаратов осуществляют 21-дневными циклами, в которых

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

30 (i) в 1-ом цикле начальную дозу  $0,16 \text{ мг}$  вводят в 1-й день, промежуточную дозу  $0,8 \text{ мг}$  вводят в 8-й день и дозу  $24 \text{ мг}$  вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу  $24 \text{ мг}$  вводят в 1-й, 8-й и 15-й;

(б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день или в дни 1-2, или во 2-й день, или в дни 2-й и 3-й в циклах с 1-го по 3-й; и

(д) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение лекарственных препаратов осуществляют 21-дневными циклами, в которых

(а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(i) в 1-ом цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

10 (ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

15 (г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в дни 1-й и 2-й, или во 2-й день, или в дни 2-й и 3-й в циклах с 1-го по 3-й; и

(д) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение лекарственных препаратов осуществляют 21-дневными циклами, в которых

20 (а) биспецифическое антитело вводят следующим образом:

(i) в 1-ом цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах с 1-го по 3-й;

25 (в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день или в дни 1-2, или во 2-й день, или в дни 2-й и 3-й в циклах с 1-го по 3-й; и

30 (д) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение лекарственных препаратов осуществляют 21-дневными циклами, в которых

(а) биспецифическое антитело эпкоритамаб вводят следующим образом:

(i) в 1-ом цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

5 (б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в дни 1-2, или во 2-й день, или в дни 2-й и 3-й в циклах с 1-го по 3-й; и

10 (д) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят один раз каждые две недели 28-дневными циклами (т.е. при переходе с 21-дневных циклов на 28-дневные циклы) с 5-го на 15 9-й цикл или до проведения ТАСК, в зависимости от того, что наступит раньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения если ТАСК не выполняют к концу 9-го цикла из 28-дневных циклов, тогда биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели в 28-дневных циклах с 10-го цикла до момента проведения ТАСК.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксимаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят внутривенно или перорально. В другом варианте осуществления 25 настоящего изобретения цитарабин вводят внутривенно. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения карбоплатин вводят внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 30 биспецифическое антитело, ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин/карбоплатин вводят последовательно. Например, первым вводят дексаметазон, вторым вводят ритуксимаб, третьим вводят оксалиплатин/карбоплатин, четвертым вводят биспецифическое антитело и последним вводят цитарабин. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения дексаметазон, ритуксимаб, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон, ритуксимаб, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день, первую дозу цитарабина вводят в тот же день, а вторую дозу цитарабина вводят на следующий день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон, ритуксимаб, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят в один и тот же день, первую дозу цитарабина вводят на следующий день, а вторую дозу цитарабина вводят на следующий день после первой дозы (например, в течение 1-2 дней или 2-3 дней 21-дневного цикла). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ДКВКЛ представляет собой ДКВКЛ с двойным или тройным воздействием. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ДКВКЛ представляет собой фолликулярную лимфому степени 3В. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта возник рецидив после по меньшей мере одного предшествующего лечения. В другом варианте осуществления настоящего изобретения субъект невосприимчив по меньшей мере к одному предшествующему лечению.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения проводят профилактику синдрома выброса цитокинов (СВЦ) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения профилактика предусматривает введение кортикостероида (например, дексаметазона в дозе, например, 40 мг/день или его эквивалента, включая пероральную дозу), например, в тот же день, что и биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кортикостероид дополнительно вводят на второй, третий и четвертый дни после введения биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения для описанных способов, включающих введение дексаметазона по схеме R-DHAX/C с 1-го по 4-й день каждого 21-дневного цикла, дополнительная профилактика СВЦ в дни с 1-го по 4-й не проводится, т.к. дексаметазоновый компонент R-DHAX/C служит кортикостероидным компонентом для профилактики СВЦ (т.е. отсутствует двойное дозирование кортикостероида). Однако, в таких вариантах осуществления настоящего изобретения кортикостероид, такой как преднизолон или его эквивалент, можно вводить для

профилактики СВЦ в дни, когда вводят биспецифическое антитело, но не вводят R-DHAX/C (т. е. преднизолон или его эквивалент вводят в дни с 8-го по 11-й и с 15-го по 18-й первого 21-дневного цикла и необязательно с 8-го по 11-й и с 15-го по 18-й дни второго 21-дневного цикла (или более поздних циклов), если, например, СВЦ выше 1-й степени сохраняется в конце предыдущего цикла).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения если дексаметазон из R-DHAX/C вводят более чем за 120 мин до введения биспецифического антитела, то субъекту вводят преднизолон или его эквивалент в качестве профилактики СВЦ примерно за 30-120 минут до введения биспецифического антитела.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения проводят премедикацию субъекта, такую как применение антигистаминного средства (например, дифенгидрамина, внутривенно или перорально в дозе, например, 50 мг или в эквивалентной дозе) и/или жаропонижающего (например, ацетаминофена в дозе, например, 650-1000 мг) для уменьшения реакций на инъекции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения премедикацию проводят в тот же день, что и введение биспецифического антитела.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения профилактику и премедикацию проводят в 1-м цикле и в начале 2-го цикла из 21-дневных циклов (т.е. вместе с первой дозой биспецифического антитела в 1-й день 2-го цикла). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения профилактику проводят во время второго и третьего введения биспецифического антитела во время 2-го цикла 21-дневных циклов, когда у субъекта возникает СВЦ выше 1-й степени после первого введения биспецифического антитела во 2-м цикле 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения профилактику продолжают в последующем цикле, когда при последнем введении биспецифического антитела предыдущего цикла у субъекта возникает СВЦ выше 1-й степени. В другом варианте осуществления настоящего изобретения премедикацию и профилактику проводят во время 2-го цикла из 21-дневных циклов. В еще одном другом варианте осуществления настоящего изобретения премедикацию и профилактику проводят во время последующих циклов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят антибиотики, если у субъекта развивается СВЦ 1-й степени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят вазопрессор, если у субъекта развивается СВЦ 2-й или 3-й степени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят не менее двух вазопрессоров, если у субъекта развивается СВЦ 4-й степени.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят тоцилизумаб, если у субъекта развивается СВЦ 2-й, 3-й или 4-й степени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту дополнительно вводят стероид (например, дексаметазон или метилпреднизолон). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения тоцилизумаб заменяют на антитела к IL-6 (например, силтуксимаб) или антагонист IL-1R (например, анакинру), если субъект проявляет рефрактерность по отношению к тоцилизумабу (невосприимчивость).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения проводят профилактику синдрома лизиса опухоли (СЛО) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения профилактика СЛО включает введение одного или нескольких агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, перед введением биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения расбуриказу и/или аллопуринол вводят в качестве агента, снижающего уровень мочевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения когда у субъекта проявляются признаки СЛО, может использоваться поддерживающая терапия, такая как введение расбуриказы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект, получающий лечение способами, описанными в настоящем документе, достигает полного ответа, частичного ответа или стабильности заболевания, например, в соответствии с критериями Lugano или LYRIC.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2, и VHCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 4, последовательности GTN и SEQ ID NO: 5 соответственно; и вторая

антигенсвязывающая область содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 11, последовательность DAS и SEQ ID NO: 12 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 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 вторая антигенсвязывающая область содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое связывающее плечо биспецифического антитела получено из гуманизированного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, $\lambda$  (лямбда) (например, SEQ ID NO: 22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второе связывающее плечо биспецифического антитела происходит от антитела человека, предпочтительно от полноразмерного антитела IgG1, $\kappa$  (каппа) (например, SEQ ID NO: 23). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью IgG1 человека.

В некоторых вариантах осуществления настоящего 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 IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляют собой F, E и A, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело содержит замены, которые способствуют образованию биспецифических антител, например, в которых в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и в которых во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой R, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

биспецифическое антитело содержит как инертную Fc-область (например, замены в L234, L235 и D265), так и замены, которые способствуют образованию биспецифического антитела (например, F405L и K409R). В другом варианте осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело содержит константные области тяжелой цепи, включающие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

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

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

#### Краткое описание фигур

Фигура 1. Схема общего клинического исследования.

Фигура 2. Схема повышения дозирования.

#### Подробное описание изобретения

Используемый в настоящем изобретении термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей – одной пары легких (L) цепей (низкой молекулярной массы) и одной пары тяжелых (H) цепей, причем все четыре соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов известна (см., например, «Fundamental Immunology», 1989, глава 7 (под ред. Paul W., 2е изд., изд-во Raven Press, Нью-Йорк). Вкратце, каждая тяжелая цепь обычно состоит из

вариабельной области тяжелой цепи (обозначаеваемой здесь VH или V<sub>H</sub>) и константной области тяжелой цепи (обозначаеваемой здесь CH или C<sub>H</sub>).

Константная область тяжелой цепи обычно состоит из трех доменов: CH1, CH2 и

CH3. Шарнирная область представляет собой область между доменами CH1 и

5 CH2 тяжелой цепи и обладает высокой степенью гибкости. Дисульфидные связи в шарнирной области являются частью взаимодействия между двумя тяжелыми

цепями в молекуле IgG. Каждая легкая цепь обычно состоит из вариабельной

области легкой цепи (обозначаеваемой как VL или V<sub>L</sub>) и константной области

легкой цепи (обозначаеваемой как CL или C<sub>L</sub>). Константная область легкой цепи

10 обычно состоит из одного домена, CL. Области VH и VL могут быть

дополнительно подразделены на области гипервариабельности (или

гипервариабельные области, которые могут быть гипервариабельными по

последовательности и/или форме структурно определенных петель), также

называемые областями, определяющими комплементарность (CDR –

15 complementarity determining region), перемежающиеся с областями, которые

являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR –

framework region). Каждая VH- и VL-область обычно состоит из трех CDR и

четырёх FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем

порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (см. также Chothia и Lesk *J*

20 *Mol Biol* 1987; 196:90117). Если не указано иное или нет противоречия

контексту, последовательности CDR в настоящем изобретении идентифицируют

в соответствии с правилами IMGT (Brochet X., *Nucl Acids Res* 2008;36:W503-508;

Lefranc MP., *Nucl Acids Res* 1999;27:209-212; [www.imgt.org/](http://www.imgt.org/)). Если не указано

иное или нет противоречия контексту, ссылки на положения аминокислот в

25 константных областях соответствуют нумерации EC (Edelman с соавт., *PNAS*.

1969; 63:78-85; Kabat с соавт., кн.: «Sequences of Proteins of Immunological

Interest», 5e изд., 1991 NIH Publication No. 91-3242). Например, SEQ ID NO: 15

содержит положения аминокислот 118-447 согласно нумерации EC константной области тяжелой цепи IgG1.

30 Термин «аминокислота, соответствующая положению...», используемый в

настоящем изобретении, относится к номеру положения аминокислоты в

тяжелой цепи IgG1 человека. Соответствующие положения аминокислот в

других иммуноглобулинах могут быть найдены путем сопоставления с IgG1

человека. Таким образом, аминокислота или сегмент в одной

последовательности, которая «соответствует» аминокислоте или сегменту в другой последовательности, представляет собой аминокислоту или сегмент, который выравнивается с другой аминокислотой или сегментом с использованием стандартной программы выравнивания последовательностей, такой как ALIGN, ClustalW или аналогичной, обычно в значения по умолчанию и имеет не менее 50%, не менее 80%, не менее 90% или не менее 95% идентичности с тяжелой цепью IgG1 человека. Специалист в данной области может выравнивать последовательность или сегмент в последовательности и, таким образом, определить положение в последовательности, соответствующее положению аминокислоты согласно настоящему изобретению.

Термин «антитело» (Ab – antibody), используемый в настоящем изобретении, относится к молекуле иммуноглобулина, которая обладает способностью специфически связываться с антигеном в типичных физиологических условиях с периодом полужизни в течение значительных периодов времени, например, 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 любого другого соответствующего функционально определенного периода (например, времени, достаточного для индукции, стимуляции, усиления и/или модуляции физиологического ответа, связанного со связыванием антитела с антигеном и/или времени, достаточного для того, чтобы антитело приобрело эффекторную активность). Вариабельные области тяжелой и легкой цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, взаимодействующий с антигеном. Термин антитело, если не указано иное, также включает поликлональные антитела, моноклональные антитела (mAb – monoclonal antibody), антителоподобные полипептиды, химерные антитела и гуманизированные антитела.

Термин «фрагмент антитела» или «антигенсвязывающий фрагмент», используемый в настоящем изобретении, относится к фрагменту молекулы иммуноглобулина, который сохраняет способность специфически связываться с антигеном и может быть получен любым известным методом, таким как ферментативное расщепление, синтез пептидов и рекомбинантные методики.

Примеры фрагментов антител включают (i) Fab'- или Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1, или моновалентное антитело, как описано в WO2007059782 (фирма Genmab); (ii) фрагменты F(ab')<sub>2</sub>, бивалентные фрагменты, содержащие два Fab-фрагмента, связанные дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий по существу из VH- и CH1-доменов; (iv) Fv-фрагмент, состоящий в основном из VL- и VH-доменов одного плеча антитела, (v) dAb-фрагмент (Ward с соавт., *Nature* 1989; 341: 54446), который состоит в основном из VH-домена и также называемые доменными антителами (Holt с соавт., *Trends Biotechnol* 2003; 21:484-490); (vi) верблюдовые или нанотела (Revets с соавт., *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5:111-124) и (vii) выделенную область, определяющую комплементарность (CDR – complementarity determining region). Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с помощью рекомбинантных методов синтетическим линкером, что позволяет сделать их единой белковой цепью, в которой VL- и VH-области соединяются, образуя моновалентные молекулы (известные как одноцепочечные антитела или одноцепочечные фрагменты Fv (scFv – single chain Fv), см., например, Bird с соавт., *Science* 1988; 242:42326; Huston с соавт., *PNAS* 1988;85:587983. Такие одноцепочечные антитела обозначают термином «фрагмент антитела», если не указано иное или явно не указано в контексте.

Термин «область, связываемая антителом» или «антигенсвязывающая область», используемый в настоящем изобретении, относится к области, которая взаимодействует с антигеном и включает как VH-области, так и VL-области. Термин «антитело», используемый в настоящем изобретении, относится не только к моноспецифическим антителам, но также и к мультиспецифическим антителам, которые содержат множество, например, два или более, например, три или более различных антигенсвязывающих областей. Термин «антигенсвязывающая область», если не указано иное или явно не противоречит контексту, включает фрагменты антитела, которые являются антигенсвязывающими фрагментами, т.е. сохраняют способность специфически связываться с антигеном.

В настоящем изобретении термин «изотип» относится к классу иммуноглобулинов (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE или IgM), которые кодируются генами константной области тяжелой цепи. Когда

упоминают конкретный изотип, например, IgG1, термин не ограничивается конкретной последовательностью изотипа, например, конкретной последовательностью IgG1, но используется для обозначения того, что антитело ближе по своей последовательности к этому изотипу, например IgG1, чем к другим изотипам. Так, например, антитело IgG1 может представлять собой вариант последовательности встречающегося в природе антитела IgG1, который может включать вариации константных областей.

Термин «биспецифическое антитело (bispesific antibody)» или «bs» или «bsAb», используемый в настоящем изобретении, относится к антителу, имеющему две разные антигенсвязывающие области, определяемые разными последовательностями антител. Биспецифическое антитело может быть любого формата.

Термины «половина молекулы», «Fab-плечо» и «плечо» в настоящем изобретении относятся к одной паре тяжелая цепь-легкая цепь.

Когда биспецифическое антитело описывают как содержащее полумолекулярное антитело, «производное» от первого родительского антитела, и полумолекулярное антитело, «производное» от второго родительского антитела, термин «производное от» указывает на то, что биспецифическое антитело было получено путем рекомбинации любым известным способом, указанные половины каждого из указанных первого и второго родительских антител превращают в полученное биспецифическое антитело. В этом контексте «рекомбинация» не ограничивается каким-либо конкретным методом рекомбинации и, таким образом, включает все способы получения биспецифических антител, описанные в настоящем изобретении, в том числе, например, рекомбинацию путем обмена половинными молекулами (также известную как «контролируемая Fab-плечевой обмен» рекомбинация), а также рекомбинации на уровне нуклеиновых кислот и/или посредством ко-экспрессии двух полумолекул в одних и тех же клетках.

Термин «полноразмерный» или «полной длины», используемый в настоящем изобретении применительно к антителам, указывает на то, что антитело не является фрагментом, а содержит все домены конкретного изотипа, обычно обнаруживаемые для этого изотипа в природе, например, домены VH, CH1, CH2, CH3, шарнирный, VL и CL для антитела IgG1. Полноразмерное

антитело может быть сконструировано. Примером «полноразмерного» антитела является эпоритамаб.

Термин «Fc-область», используемый в настоящем изобретении, относится к области антитела, состоящей из последовательностей Fc двух тяжелых цепей иммуноглобулина, где указанные последовательности Fc содержат по меньшей мере шарнирную область, домен CH2 и домен CH3.

Термин «гетеродимерное взаимодействие между первой и второй областями CH3», используемый в настоящем изобретении, относится к взаимодействию между первой областью CH3 и второй областью CH3 в гетеродимерном белке первый-CH3/второй-CH3.

Термин «гомодимерные взаимодействия первой и второй областей CH3», используемый в настоящем изобретении, относится к взаимодействию между одним первым доменом CH3 и другим первым доменом CH3 в гомодимерном белке первый-CH3/первый-CH3, а также к взаимодействию между вторым доменом CH3 и другим вторым доменом CH3 в гомодимерном белке второй-CH3/второй-CH3.

Термин «выделенное антитело» в настоящем изобретении относится к антителу, которое практически не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения выделенное биспецифическое антитело, которое специфически связывается с CD20 и CD3, кроме того практически не содержит моноспецифических антител, которые специфически связываются с CD20 или CD3.

В настоящем изобретении используемый термин «CD3» относится к белку 3 кластера дифференцировки человека, который является частью белкового комплекса ко-рецептора Т-клеток и состоит из четырех отдельных цепей. CD3 также обнаружен у других видов, поэтому термин «CD3» не ограничивается CD3 человека, если это не противоречит контексту. У млекопитающих комплекс содержит цепь CD3 $\gamma$  (гамма) (цепь CD3 $\gamma$  человека UniProtKB/Swiss-Prot № P09693 или CD3 $\gamma$  яванского макака UniProtKB/Swiss-Prot № Q95LI7), цепь CD3 $\delta$  (дельта) (CD3 $\delta$  человека UniProtKB/Swiss-Prot No. Prot No P04234, или CD3 $\delta$  яванского макака UniProtKB/Swiss-Prot № Q95LI8), две цепи CD3 $\epsilon$  (эпсилон) (CD3 $\epsilon$  человека UniProtKB/Swiss-Prot № P07766, SEQ ID NO: 28); CD3 $\epsilon$  яванского макака UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI5; или CD3 $\epsilon$  макака резус

UniProtKB/Swiss-Prot № G7NCB9) и цепь CD3 $\zeta$  (дзета) (CD3 $\zeta$  человека UniProtKB/Swiss-Prot № P20963, CD3 $\zeta$  яванского макака UniProtKB/Swiss-Prot № Q09TK0). Эти цепи связываются с молекулой, известной как Т-клеточный рецептор (TCR – T-cell receptor), и генерируют сигнал активации в Т-лимфоцитах. Молекулы TCR и CD3 вместе составляют комплекс TCR.

Термин «антитело к CD3» или «анти-CD3 антитело» в настоящем изобретении относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном CD3, в частности с CD3 $\epsilon$  (эпсилон) человека.

Термин «CD20 человека» или «CD20» относится к CD20 человека (UniProtKB/Swiss-Prot No P11836, SEQ ID NO: 29) и включает любые варианты, изоформы и видовые гомологи CD20, которые естественным образом экспрессируются клетками, включая опухолевые клетки, или экспрессируются на клетках, трансфицированных геном CD20 или кДНК. Гомологи видов включают CD20 макака резус (*Macaca mulatta*; UniProtKB/Swiss-Prot No H9YXP1) и CD20 яванского макака (*Macaca fascicularis*; UniProtKB No G7PQ03).

Термин «антитело к CD20» или «анти-CD20 антитело» в настоящем изобретении относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном CD20, в частности, с CD20 человека.

Термин «антитело к CD3xCD20» или «анти-CD3xCD20 антитело», «антитело CD20xCD3» или «антитело анти-CD20xCD3», используемый в настоящем изобретении, относится к биспецифическому антителу, которое содержит две разные антигенсвязывающие области, одна из которых специфически связывается с антигеном CD20 и другая специфически связывается с CD3.

Термин «DuoBody-CD3xCD20», используемый в настоящем изобретении, относится к биспецифическому антителу IgG1 CD3xCD20, содержащему первую пару тяжелой и легкой цепей, представленных в SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 25, соответственно, и содержащему вторую пару тяжелой и легкой цепей, представленных в SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 27. Первая пара тяжелой и легкой цепей содержит область, которая связывается с CD3 $\epsilon$  (эпсилон) человека, вторая пара тяжелой и легкой цепи содержит область, которая связывается с CD20 человека. Первая область связывания содержит последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO: 6 и 7, и вторая область связывания содержит последовательности VH и VL, представленных в SEQ ID NO: 13 и 14. Это

биспецифическое антитело может быть получено, как описано в WO 2016/110576.

Антитела, содержащие функциональные варианты тяжелой цепи, легких цепей, VL-областей, VH-областей или одну или более CDR антител из примеров, также представленных в настоящем изобретении. Функциональный вариант тяжелой цепи, легкой цепи, VL, VH или CDR, используемых применительно к антителу, по-прежнему позволяет антителу сохранять по меньшей мере существенную долю (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 параметры фармакокинетики (ФК), такие как период полужизни, T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>. Такие функциональные варианты обычно сохраняют значительную идентичность последовательности с родительским антителом и/или имеют по существу близкую длину тяжелой и легкой цепей. Процентная идентичность между двумя последовательностями является функцией числа идентичных положений, общих для последовательностей (т.е. % гомологии = число идентичных положений/общее число положений × 100), принимая во внимание число пробелов и длину каждого пробела, который необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процентная идентичность между двумя нуклеотидными или аминокислотными последовательностями, например, может быть определена по алгоритму E. Meyers и W. Miller (*Comput. Appl. Biosci* 1988, 4, 11-17), который включен в программу ALIGN (версия 2.0) с использованием таблицы весовых остатков PAM120, штрафа за длину пробела 12 и штрафа за пробел 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с помощью алгоритма Needleman и Wunsch (*J Mol Biol* 1970;48:444-453). Примеры вариантов включают такие, которые отличаются от последовательностей тяжелых и/или легких цепей, VH и/или VL и/или последовательностей областей CDR родительского антитела, главным образом, консервативными заменами; например, заменами 10, например, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 в варианте могут представлять собой замены консервативных аминокислотных остатков.

Консервативные замены могут быть определены заменами внутри классов аминокислот, отраженных в табл. 1.

Таблица 1: Классы аминокислотных остатков для консервативных замен.

Кислотные 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)

5 Если не указано иное, для описания мутации используют следующую номенклатуру: i) замена аминокислоты в данном положении записывают, например, как K409R, что означает замену лизина в положении 409 на аргинин; и ii) для конкретных вариантов используют конкретные трехбуквенные или  
 10 однобуквенные коды, включая коды Хаа и Х для обозначения любого аминокислотного остатка. Так, замена лизина на аргинин в положении 409 обозначают как: K409R, а замена лизина на любой аминокислотный остаток в положении 409 обозначают как K409X. Делецию лизина в положении 409 обозначают как K409\*.

15 Термин «гуманизированное антитело» в настоящем изобретении относится к генетически сконструированному антителу, не являющемуся антителом человека, которое содержит константные домены антитела человека и другие  
 20 переменные домены, модифицированные таким образом, чтобы обеспечить высокий уровень гомологии последовательностей с переменными доменами человека. Это может быть получено путем переноса шести CDR антител, не являющихся антителами человека, которые вместе образуют сайт связывания  
 25 антигена, на гомологичную акцепторную каркасную область человека (FR) (см. WO 92/22653 и EP0629240). Чтобы полностью восстановить аффинность связывания и специфичность исходного антитела, может потребоваться замена остатков каркаса исходного антитела (т.е. антитела, не являющегося антителом человека) каркасными областями человека (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может помочь идентифицировать аминокислотные  
 30 остатки в каркасных областях, которые важны для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизированное антитело может содержать последовательности CDR, не являющиеся последовательностями человека,

главным образом каркасные области человека, необязательно содержащие одну или более аминокислотных обратных мутаций в аминокислотной последовательности, не являющейся последовательностью человека и полностью константные области человека. VH и VL в плече CD3, которые используют в настоящем изобретении в DuoBody-CD3xCD20, представляют собой гуманизированную антигенсвязывающую область. Необязательно, для получения гуманизированного антитела с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства, могут быть применены дополнительные аминокислотные модификации, которые не обязательно являются обратными мутациями.

Термин «антитело человека», используемый в настоящем изобретении, относится к антителам, имеющим переменные и константные области, происходящие из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Антитела человека могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако термин «антитело человека», используемый в настоящем изобретении, не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мыши, были пересажены к каркасным последовательностям человека. VH и VL плеча CD20, используемого в DuoBody-CD3xCD20, представляют собой антигенсвязывающую область человека. Моноклональные антитела человека по настоящему изобретению могут быть получены различными методами, включая обычную методику получения моноклональных антител, например, стандартную методику гибридизации соматических клеток Kohler и Milstein (*Nature* 1975, 256: 495). Хотя методики гибридизации соматических клеток являются предпочтительными, в принципе, могут быть использованы другие методы получения моноклональных антител, например, вирусная или онкогенная трансформация В-лимфоцитов или методы фагового дисплея с использованием библиотек генов антител человека. Подходящей животной системой для получения гибридом, секретирующих моноклональные антитела человека, является система грызунов. Получение гибридомы у мышей является хорошо отработанной процедурой. Протоколы иммунизации и способы выделения

иммунизированных спленоцитов для слияния известны в данной области. Также известны партнеры по слиянию (например, миеломные клетки мыши) и процедуры слияния. Таким образом, моноклональные антитела человека могут быть получены с использованием, например, трансгенных или

5 трансхромосомных мышей или крыс, несущих части иммунной системы человека, а не системы мыши или крысы. Соответственно, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения антитело человека получают от трансгенного животного, такого как мышь или крыса, несущего

10 последовательности иммуноглобулинов зародышевой линии человека вместо последовательностей иммуноглобулинов животных. В таких вариантах осуществления настоящего изобретения антитело происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека, введенных животному, но окончательная последовательность антител является

15 результатом дальнейшей модификации указанных последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека за счет соматических гипермутаций и созревания аффинности эндогенным аппаратом антител животных (см., например, Mendez с соавт. *Nat Genet* 1997;15:146-156). VH- и VL-области плеча CD20, используемого в DuoBody-CD3xCD20, представляют собой антигенсвязывающий участок человека.

20 Термин «биоаналог» (например, применимый к утвержденному эталонному продукту/биологическому лекарственному средству), используемый в настоящем изобретении, относится к биологическому продукту, сходному с эталонным продуктом на основании данных (а) аналитических исследований, демонстрирующих, что биологический продукт очень похож на эталонный

25 продукт, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах; (б) исследованиях на животных (включая оценку токсичности); и/или (в) клинического исследования или исследований (включая оценку иммуногенности и фармакокинетики или фармакодинамики), которые достаточны для демонстрации безопасности, чистоты и активности в одном или

30 нескольких подходящих условиях применения, для которых эталонный продукт одобрен и предназначен для использования и для которого запрашивают одобрение (например, отсутствие клинически значимых различий между биологическим продуктом и эталонным продуктом с точки зрения безопасности, чистоты и эффективности продукта). В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения биологический продукт-биоаналог и эталонный продукт используют один и тот же механизм или механизмы действия для состояния или состояний использования, предписанных, рекомендованных или предложенных в предлагаемом вкладыше, но только в той мере, в какой механизм или механизмы действия известны для эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения условие или условия использования, предписанные, рекомендованные или предложенные во вкладыше для биологического продукта, были ранее одобрены для эталонного продукта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ введения, лекарственная форма и/или сила действия биологического продукта такие же, как у эталонного продукта. Биоаналогом может быть, например, известное в настоящее время антитело, имеющее ту же первичную аминокислотную последовательность, что и продаваемое антитело, но оно может быть получено в разных типах клеток или с помощью других методов получения, очистки или компоновки продукта.

Термин «условия восстановления» или «восстановительная среда», используемый в настоящем изобретении, относится к условиям или среде, при которых субстрат, в данном случае остаток цистеина в шарнирной области антитела, с большей вероятностью восстанавливается, чем окисляется.

Термин «рекомбинантная клетка-хозяин» (или просто «клетка-хозяин»), используемый в настоящем изобретении, предназначен для обозначения клетки, в которую введен вектор экспрессии, например, вектор экспрессии, кодирующий антитело, описанное в настоящем изобретении. Рекомбинантные клетки-хозяева включают, например, трансфектомы, такие как клетки CHO, CHO-S, HEK, HEK293, HEK-293F, Expi293F, PER.C6 или NS0 и лимфоцитарные клетки.

Термин «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома» или «ДКВКЛ», используемый в настоящем изобретении, относится к новообразованию зародышевого центра В-лимфоцитов с диффузным характером роста и высоким промежуточным индексом пролиферации. Заболевания ДКВКЛ составляют примерно 30% всех лимфом. Подтипы ДКВКЛ, по-видимому, имеют разные перспективы (прогнозы) и реакцию на лечение. ДКВКЛ может поражать любую возрастную группу, но в основном встречается у пожилых людей (средний возраст около 60 лет). Если ДКВКЛ у субъекта характеризуется двумя или тремя воздействиями (транслокациями), это означает, что ДКВКЛ относится

к ДКВКЛ с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6, подпадающим под категорию В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности (HGBCL – high-grade B cell lymphoma) с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6, в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года (Swerdlow S.H. с соавт., в кн.: «WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues»,  
5 пересмотренное 4е издание, Лион, Франция, изд-во IARC Press, 2017, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки). Фолликулярная лимфома степени 3В также часто считается эквивалентной ДКВКЛ и, следовательно, лечится как ДКВКЛ.

10 Термин «рецидив ДКВКЛ», используемый в настоящем изобретении, относится к ДКВКЛ, которая прогрессировала после достижения частичного ответа (ЧО) или полного ответа (ПО) на предшествующее лечение противоопухолевой терапией.

15 Термин «рефрактерная ДКВКЛ», используемый в настоящем изобретении, относится к ДКВКЛ, которую лечили по крайней мере одной предшествующей противоопухолевой терапией, но не смогли добиться хотя бы частичного ответа на терапию.

20 Термин «Р/Р ДКВКЛ», используемый в настоящем изобретении, если не указано иное, предназначен для обозначения рецидивирующей и/или рефрактерной ДКВКЛ.

Используемый в настоящем изобретении термин «R-DHAX/C» относится к «R-DHAX» или «R-DHAC». «R-DHAX» означает комбинацию лекарственных средств, содержащую ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин. «R-DHAC» относится к комбинации лекарственных средств, содержащей  
25 ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и карбоплатин. Используемый в настоящем изобретении термин «оксалиплатин/карбоплатин» относится к оксалиплатину или карбоплатину. Термин «R-DHAX/C» также относится к схемам, в которых компонент ритуксимаба заменяют его биоаналогом и/или фирменными или генерическими версиями (генерическими эквивалентами)  
30 дексаметазона, цитарабина, оксалиплатина и/или карбоплатина, а также их фармацевтически приемлемыми солями, изомерами, рацематами, сольватами, комплексами и гидратами, их безводными формами и любыми их полиморфными или аморфными формами или их комбинациями в способах, описанных в настоящем изобретении.

Термин «ритуксимаб» (номер в идентификаторе CAS: 174722-31-7; DrugBank - DB00073; запись D02994 в Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), используемый в настоящем изобретении, относится к генетически сконструированному химерному гамма-1 константному домену мыши-человека, содержащему моноклональное антитело против CD20 человека. Химерное антитело содержит константные домены гамма-1 человека и упоминается как «C2B8» в патенте US 5736137 (полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки). Коммерческим препаратом ритуксимаба являются, например, Rituxan<sup>®</sup>, MabThera<sup>®</sup> или Zytux<sup>®</sup>. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, приведенных в настоящем описании, ритуксимаб может быть замещен его биоаналогом. Соответственно, следует учитывать, что термин «ритуксимаб» охватывает биоаналоги ритуксимаба. Термином «ритуксимаб» также охвачены антитела, которые имеют CDR, переменные области или тяжелые и легкие цепи ритуксимаба. Примеры биоаналогов ритуксимаба, которые не ограничивают рамок охвата настоящего изобретения, включают Truxima<sup>®</sup> (ритуксимаб-abbs), Ruxience<sup>®</sup> (ритуксимаб-pvvr) и Rixathon<sup>®</sup>. Биоаналог можно вводить в соответствии со стандартной лечебной дозой или в дозе, эквивалентной стандартной лечебной дозе, указанной для ритуксимаба.

Используемый в настоящем изобретении термин «дексаметазон» представляет собой противовоспалительный глюкокортикостероид. Его химические названия включают, например, (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион (CAS № 50-02-2) и 9 $\alpha$ -фтор-16 $\alpha$ -метилпреднизолон. Дексаметазон продается под такими торговыми наименованиями, как Decadron<sup>®</sup>, Dexamethasone Intensol<sup>®</sup>, Дексаметазон для перорального применения USP Intensol<sup>®</sup> и Waucadron<sup>®</sup>. Термин «дексаметазон» также предназначен для обозначения фирменных и непатентованных версий (генерических эквивалентов) дексаметазона, а также фармацевтически приемлемых солей, изомеров, рацематов, сольватов, комплексов и гидратов, его ангидридных форм и любых его полиморфных или аморфных форм или их комбинации.

Термин «цитарабин», используемый в настоящем изобретении, относится к соединению, содержащему цитозиновое основание и сахар арабинозу, которое *in vivo* превращается в арабинофуранозилцитозинтрифосфат. Цитарабин также

известен как цитозинарабинозид или Ага-С (арабинофуранозилцитидин) (CAS № 147-94-4). Цитарабин коммерчески доступен, например, под торговыми названиями, например, Cytosar-U®, Tarabine PFS® и Depocyt®. Термин «цитарабин» также предназначен для обозначения фирменных и непатентованных версий (генерических эквивалентов) цитарабина, а также фармацевтически приемлемых солей, изомеров, рацематов, сольватов, комплексов и гидратов, его ангидридных форм и любых его полиморфных или аморфных форм или их комбинаций.

«Оксалиплатин» относится к лекарственному средству на основе платины, которое действует как агент сшивания ДНК, эффективно ингибируя репликацию и транскрипцию ДНК, что приводит к цитотоксичности, неспецифичной для клеточного цикла. Оксалифплатин может называться, например, [SP-4-2-(1R-транс)]-(1,2-циклогександиамин-N,N')[этандиоата(2--)-O,O']платина; [(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин](этандиоато-O,O')платина(II). Оксалиплатин имеет химическую формулу  $C_8H_{14}N_2O_4Pt$  (CAS № 61825-94-3) и имеется в продаже, например, под торговыми названиями Eloxatin® и Oxaliplatin Novaplus®. Термин «оксалиплатин» также предназначен для обозначения фирменных и непатентованных версий (генерических эквивалентов) оксалиплатина, а также фармацевтически приемлемых солей, изомеров, рацематов, сольватов, комплексов и гидратов, его ангидридных форм и любых его полиморфных или аморфных форм или их комбинаций.

«Карбоплатин» означает комплексное соединение платины, которое используют в качестве химиотерапевтического средства против рака. Карбоплатин может обозначаться, например, как цис-диамин (1,1-циклобутандикарбоксилат) платины (II). Карбоплатин имеет химическую формулу  $C_6H_{12}N_2O_4Pt$  (CAS № 41575-94-4) и в продаже фигурирует, например, под торговыми названиями Paraplatin®, CARBOplatin®, Paraplatin NovaPlus®, Carboplatin Novaplus®. Термин «карбоплатин» также предназначен для обозначения фирменных и непатентованных версий (генерических эквивалентов) карбоплатина, а также фармацевтически приемлемых солей, изомеров, рацематов, сольватов, комплексов и гидратов, его ангидридных форм и любых его полиморфных или аморфных форм или их комбинаций.

Дозировку карбоплатина можно определить с помощью «формулы Калверта», которая основана на скорости клубочковой фильтрации субъекта

(СКФ в мл/мин) и целевой площади карбоплатина под кривой зависимости концентрации от времени (AUC в мг/мл•мин). Формула Калверта выглядит следующим образом:

$$\text{Общая доза (мг)} = (\text{целевая AUC}) \times (\text{СКФ} + 25)$$

5 Используемый в настоящем изобретении термин «трансплантация аутологичных стволовых клеток (ТАСК)» относится к стволовым клеткам, которые берут у индивидуума и возвращают этому индивидууму.

Термин «лечение» относится к введению эффективного количества терапевтически активного антитела, описанного в настоящем изобретении, с  
 10 целью облегчения, улучшения, купирования или ликвидации (излечения) симптомов или болезненных состояний, таких как ДКВКЛ. Лечение может привести к полному ответу (ПО), частичному ответу (ЧО) или стабильному заболеванию (СЗ), например, как определено критериями Lugano и/или LYRIC. Лечение может быть продолжено, например, до проведения ТАСК или до  
 15 прогрессирования заболевания, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Термин «введение», используемый в настоящем изобретении, относится к физическому введению композиции (или состава), содержащей терапевтический агент, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Предпочтительные  
 20 способы введения антител, описанные в настоящем изобретении, включают внутривенный, внутривентриальный, внутримышечный, подкожный, спинальный или другие парентеральные способы введения, например, путем инъекции или инфузии. Понятие «парентеральное введение», используемое в настоящем изобретении, означает способы введения, отличные от энтерального и местного  
 25 введения, обычно осуществляемые путем инъекции и включает, но ими не ограничивается, внутривенное, внутривентриальное, внутримышечное, внутриаортальное, подбололочное, внутривентриальное введение, введение внутри очага поражения, введение внутрикапсульное, внутриглазное, внутрисердечное, внутрикожное, транстрахеальное, подкожное,  
 30 субкутикулярное, внутрисуставное, субкапсулярное, субарахноидальное, интраспинальное, эпидуральное и интракостальное введение путем инъекции и инфузии, а также электропорация *in vivo*. В другом варианте терапевтическое средство, описанное в настоящем изобретении, можно вводить не парентеральным путем, таким как введение местное, эпидермальное или через

слизистую, например, интраназальное, пероральное, вагинальное, ректальное, сублингвальное или местное. Введение также может выполняться, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более периодов времени. В описанных в настоящем изобретении способах биспецифическое антитело (например, экоритамаб) вводят подкожно. Другие агенты, используемые в сочетании со биспецифическим антителом, например, агенты для профилактики синдрома высвобождения цитокинов и/или профилактики синдрома лизиса опухоли (СЛО), могут вводиться другими путями, такими как внутривенное или пероральное введение.

10 Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Например, дозы, как определено в настоящем изобретении, для биспецифического антитела (например, экоритамаба), т.е. 24 мг или 48 мг, 15 вводимых подкожно, могут быть определены как такое «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество». Терапевтически эффективное количество антитела может варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса индивидуума и способность антитела вызывать желаемый ответ у индивидуума. Терапевтически 20 эффективным количеством также является такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты антитела или части антитела перевешиваются терапевтически полезными эффектами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у пациентов, получавших лечение способами, описанными в настоящем изобретении, будет наблюдаться улучшение функционального состояния в соответствии с ECOG. Терапевтически 25 эффективное количество или дозировка лекарственного средства включает «профилактически эффективное количество» или «профилактически эффективную дозировку», означает любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим 30 средством субъекту с риском развития заболевания или нарушения (например, синдрома высвобождения цитокинов) или страдания от рецидива заболевания, ингибирует развитие или рецидив заболевания.

Термин «ингибирует рост» опухоли, используемый в настоящем изобретении, означает любое измеримое 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 100%.

Используемый в настоящем изобретении термин «субъект» относится к пациенту-человеку, например, пациенту-человеку с ДКВКЛ. Термины «субъект» и «пациент» используют в настоящем изобретении взаимозаменяемо.

Термин «буфер», используемый в настоящем изобретении, обозначает фармацевтически приемлемый буфер. Термин «буфер» охватывает те агенты, которые поддерживают значение pH раствора, например, в приемлемом диапазоне, и включает, но не ограничивается ими, ацетат, гистидин, ТРИС® (трис(гидроксиметил)аминометан), цитрат, сукцинат, гликолят и другие подобные соединения. Как правило, используемый в настоящем изобретении «буфер» имеет рKa и буферную емкость, подходящие для диапазона pH от примерно 5 до примерно 6, что составляет примерно 5,5.

«Прогрессирование заболевания» или «ПЗ» в настоящем изобретении относится к ситуации, в которой один или несколько показателей ДКВКЛ означают, что заболевание прогрессирует, несмотря на лечение. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения прогрессирование заболевания определяют на основе критериев ответа Lugano для злокачественной лимфомы («критерии Lugano») и/или Критериев ответа лимфомы на иммуномодулирующую терапию (LYRIC – Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria). Подробная информация о критериях/классификационной системе Lugano, включая определения полного ответа (ПО), частичного ответа (ЧО), отсутствия ответа/стабильного заболевания (ОО/СЗ) и прогрессирующего заболевания (ПЗ), представлена в публикации Cheson с соавт. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068, содержание которого включено в настоящее изобретение посредством ссылки (см., в частности, табл. 3 в публикации Cheson с соавт., 2014). Подробная информация о LYRIC представлена в табл. 9.

«Поверхностно-активное вещество», используемое в настоящем изобретении, представляет собой соединение, которое обычно используют в

фармацевтических составах для предотвращения адсорбции лекарственного средства на поверхности и/или агрегации. Кроме того, поверхностно-активные вещества снижают поверхностное натяжение (или межфазное натяжение) между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым телом. Например,

5    поверхностно-активное вещество может значительно снизить поверхностное натяжение, если оно присутствует в очень низких концентрациях (например, 5% по массе или менее, например, 3% по массе или менее, например 1% по массе 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

10   амфифильными, что означает, что они обычно состоят как из гидрофильных, так и из гидрофобных или липофильных групп, таким образом, они способны образовывать мицеллы или подобные самособирающиеся структуры в водных растворах. Известные поверхностно-активные вещества для фармацевтического применения включают моноолеат глицерина, хлорид бензетония, докузат натрия,

15   фосфолипиды, полиэтиленалкиловые эфиры, лаурилсульфат натрия и трикаприлин (анионные поверхностно-активные вещества); хлорид бензалкония, цитримид, хлорид цетилпиридиния и фосфолипиды (катионные поверхностно-активные вещества); альфа-токоферол, моноолеат глицерина, миристиловый спирт, фосфолипиды, полочсамеры, алкиловые эфиры полиоксиэтилена,

20   производные полиоксиэтиленового касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорббитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстерараты, полиоксилгидроксистеарат, полиоксиглицериды, полисорбаты, такие как полисорбат 20 или полисорбат 80, дилаурат пропиленгликоля, монолаурат пропиленгликоля, сложные эфиры сорбитана, пальмитат сахарозы, стеарат

25   сахарозы, трикаприлин и неионогенные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества.

Используемый в настоящем изобретении термин «разбавитель» является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным для введения человеку) и пригодным для приготовления разведений фармацевтической

30   композиции или фармацевтического состава (термины «композиция» и «препарат» используют взаимозаменяемо). Желательно, такие разведения композиции разбавляют только концентрацию антител, но не буфер и стабилизатор. Соответственно, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения разбавитель содержит те же концентрации буфера и стабилизатора,

что и в фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Другие примеры разбавителей включают стерильную воду, бактериостатическую воду для инъекций (BWFI – bacteriostatic water for injection), pH-буферный раствор, который представляет собой ацетатный буфер, стерильный физиологический раствор, такой как вода для инъекций, раствор Рингера или раствор декстрозы. В одном варианте осуществления настоящего изобретения разбавитель содержит или состоит по существу из ацетатного буфера и сорбита.

Используемый в настоящем изобретении термин «примерно» относится к значению, которое не более чем на 10% выше и не более чем на 10% ниже определенного значения.

#### Режимы лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ)

В настоящем изобретении предусматривают способы лечения ДКВКЛ у человека с использованием биспецифического антитела, которое связывается с CD3 и CD20 («анти-CD3xCD20 антитела»), например, выделенного анти-CD3xCD20 антитела, такого как эпоритамаб, которое связывается с CD3 человека и CD20 человека, в сочетании со стандартной схемой применения R-DНАХ (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин) или R-DНАС (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и карбоплатин) (обозначаемый в настоящем изобретении как «R-DНАХ/С»). Способы применимы для лечения, например, рецидивирующей и/или рефрактерной (Р/Р) ДКВКЛ. Очевидно, что способы лечения ДКВКЛ (например, Р/Р ДКВКЛ, такие как Р/Р ДКВКЛ, подходящие для ТАСК) биспецифическим антителом, которое связывается как с CD3, так и с CD20, описанными в настоящем изобретении, также охватывают соответствующие применения биспецифического антитела для лечения ДКВКЛ у человека (например, Р/Р ДКВКЛ, такой как Р/Р ДКВКЛ, подходящая для ТАСК).

Соответственно, одним из объектов настоящего изобретения является способ лечения ДКВКЛ у человека, включающий введение биспецифического антитела и эффективного количества (а) ритуксимаба, (б) дексаметазона, (в) цитарабина и (г) оксалиплатина/карбоплатина, в котором биспецифическое антитело включает:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи

(VL), где 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

5 (ii) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD20 человека и содержит VH-область и VL-область, где 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  
10 в последовательности VL-области SEQ ID NO: 14;

где биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг, и где ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  
15 биспецифическое антитело вводят в дозе (или в примерной дозе) 24 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят в дозе (или в примерной дозе) 48 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело является антителом полной длины  
20 (полноразмерным). В других вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело представляет собой антитело с инертной Fc-областью. В других вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с инертной Fc-областью.

25 Что касается дозы (или примерной дозы) 24 мг или 48 мг биспецифического антитела, которая должна быть введена, или любой другой определенной дозы, следует учитывать, что это количество относится к количеству биспецифического антитела, соответствующему количеству полноразмерного антитела, такого как эпоритамаб, как определено в разделе «Примеры».  
30 Следовательно, введение дозы биспецифического антитела 24 мг можно рассматривать как введение дозы биспецифического антитела, описанного в настоящем изобретении, при этом доза соответствует дозе эпоритамаба 24 мг. Специалист в данной области может легко определить количество вводимого антитела, когда, например, применяемое антитело существенно отличается по

молекулярной массе от молекулярной массы полноразмерного антитела, такого как эпоритамаб. Например, количество антитела можно рассчитать путем деления молекулярной массы антитела на массу полноразмерного антитела, такого как эпоритамаб, и умножения полученного результата на указанную дозу, как описано в настоящем изобретении. Поскольку биспецифическое антитело (например, функциональный вариант DuoBody CD3xCD20) имеет очень схожие характеристики с DuoBody CD3xCD20 в отношении времени полужизни в плазме, инертности Fc и/или свойств связывания для CD3 и CD20, т.е. в отношении CDR и связывания эпитопа, такие антитела подходят для использования в способах, предусмотренных в настоящем изобретении в дозе, описанной для полноразмерного антитела, такого как эпоритамаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения планируют трансплантацию аллогенных стволовых клеток субъекту (ТАСК). В одном варианте осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят один раз в неделю (еженедельное введение/недельная доза) 21-дневными циклами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения еженедельную дозу 24 мг или 48 мг вводят в течение трех и одной трети 21-дневных циклов (т. е. 10 раз; на 15-й день 1-го цикла и на 1-й, 8-й и 15-й дни циклов со 2-го по 4-й). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после еженедельного введения, если ТАСК не проводят в четвертый 21-дневный цикл, то биспецифическое антитело вводят один раз каждые две недели (введение раз в две недели) в виде монотерапии (т.е. без R-DHAX/C) в 28-дневных циклах до тех пор, пока не будет выполнена ТАСК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение раз в две недели проводят до тех пор, пока не будет выполнена ТАСК, или в течение пяти 28-дневных циклов, в зависимости от того, что наступит раньше. Если после пяти 28-дневных циклов двухнедельного введения ТАСК не проводилось, тогда биспецифическое антитело вводят один раз в четыре недели 28-дневными циклами. Введение один раз в четыре недели можно проводить в течение длительного периода, например, до выполнения ТАСК или до прогрессирования заболевания, например, не менее 1 цикла, не менее 2 циклов, не менее 3 циклов, не менее 4 циклов, не менее 5 циклов, не менее 6 циклов, не менее 7 циклов, не менее 8 циклов, не менее 9 циклов, не менее 10 циклов, не менее 11 циклов, не менее 12 циклов, не менее 13 циклов, не менее 14 циклов, не менее 15 циклов,

например, на протяжении от 1 до 20 циклов, от 1 до 19 циклов, от 1 до 18 циклов, от 1 до 17 циклов, от 1 до 16 циклов, от 1 до 15 циклов, от 1 до 14 циклов, от 1 до 13 циклов, от 1 до 12 циклов, от 1 до 10 циклов, от 1 до 5 циклов, от 5 до 20 циклов, от 5 до 15 циклов, от 5 до 10 циклов, от 10 до 20 циклов, от 10 до 15 циклов или от 15 до 20 циклов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения введение проводят один раз каждые четыре недели до 14-го цикла, или до выполнения ТАСК, или до прогрессирования заболевания (например, согласно критериям Lugano или LYRIC), в зависимости от того, что наступит раньше. В одном варианте осуществления настоящего изобретения еженедельное введение биспецифического антитела (21-дневный цикл) проводят в цикле, в течение которого субъект получает обработку + ТАСК (например, в 4-м цикле из 21-дневных циклов).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения недельную дозу биспецифического антитела вводят 21-дневными циклами в циклах с 1-го по 4-й (которые могут включать начальные и промежуточные дозы, как описано ниже), дозу один раз в две недели биспецифического антитела вводят в 28-дневных циклах с 5-го по 9-й (т.е. переходят с 21-дневных циклов на 28-дневные циклы, начиная с 5-го цикла), и дозу вводят один раз в четыре недели в 28-дневных циклах, начиная с 10-го цикла и далее, например, в циклах с 10-го по 14-й или до тех пор, пока не будет выполнена ТАСК, в зависимости от того, что наступит раньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозу один раз каждые четыре недели продлевают после 14-го цикла, например, до тех пор, пока не будет выполнена ТАСК или пока не будет наблюдаться прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

Следует отметить, что приводимые в настоящем изобретении дозы можно также назвать полными или фиксированными дозами в описанных выше вариантах, где, например, еженедельная доза, доза раз в две недели и/или доза, вводимая каждые четыре недели, находятся на одном уровне. Соответственно, когда выбрана доза 48 мг, предпочтительно последовательно при каждом еженедельном введении, при каждом введении раз в две недели и при каждом введении каждые четыре недели вводят такую же дозу 48 мг. Перед введением дозы можно вводить начальную или начальную и последующую промежуточную (вторую начальную) дозу. Это может быть полезным, поскольку может способствовать снижению риска и тяжести синдрома высвобождения цитокинов

(СВЦ), побочного эффекта, который может возникнуть во время лечения биспецифическим анти-CD3хCD20-антителом, описанным в настоящем изобретении. Такие первичные или первичные и промежуточные дозы ниже по сравнению с фиксированной или полной дозой.

5 Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения перед введением недельной дозы 24 мг или 48 мг первичная доза биспецифического антитела может быть введена. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения начальную дозу вводят за две недели до введения первой недельной дозы 24 мг или 48 мг в 1-м цикле. В одном из  
10 вариантов осуществления настоящего изобретения первичная доза составляет 0,16 мг (или примерно 0,16 мг) биспецифического антитела полной длины.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после введения начальной дозы и перед введением еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу указанного биспецифического антитела. В одном  
15 варианте осуществления настоящего изобретения начальную дозу вводят за неделю до промежуточной дозы (т.е. в 1-й день 1-го цикла), а промежуточную дозу вводят за неделю до первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг (т.е. в 8-й день 1-го цикла). В одном варианте осуществления настоящего изобретения промежуточная доза составляет 800 мкг (0,8 мг) или примерно 800 мкг (0,8 мг)  
20 полноразмерного биспецифического антитела.

Описанные в настоящем изобретении способы включают лечение людей с ДКВКЛ биспецифическим антителом, которое связывается с CD3 и CD20, в сочетании со стандартной схемой лечения R-DHAX/C (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин/карбоплатин).

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин/карбоплатин вводят в дозах, стандартных для лечения R-DHAX/C, например, подтвержденных клиническими исследованиями, в соответствии с приложенными руководствами и/или в соответствии с приложенными этикетками.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксимаб вводят в соответствии с соответствующими прилагаемыми к продукту этикетками или кратким описанием свойств продукта (см., например, информацию о назначении продукта RITUXAN® (ритуксимаб), доступную по адресу [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103705s54141bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s54141bl.pdf)). В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биоаналог ритуксимаба используют вместо ритуксимаба в способах, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  
5 дексаметазон вводят в соответствии с прилагаемыми к продукту этикетками или кратким описанием свойств продукта (см., например, информацию о назначении инъекции дексаметазона натрия фосфат, доступной по адресу [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/40572s0021bledt.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/40572s0021bledt.pdf)).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цитарабин  
10 вводят в соответствии с прилагаемыми к продукту этикетками или кратким описанием свойств продукта (см., например, информацию о назначении продукта CYTARABINE<sup>®</sup> (цитарабин, раствор для инъекций), доступную на сайте [labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=4397](http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=4397)).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  
15 оксалиплатин вводят в соответствии с прилагаемыми этикетками продукта или краткими характеристиками продукта (см., например, информацию о назначении продукта ELOXATIN<sup>®</sup>, доступную на сайте [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021759s0231bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021759s0231bl.pdf)).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  
20 карбоплатин вводят в соответствии с прилагаемыми этикетками продукта или краткими характеристиками продукта (см., например, информацию о назначении продукта PARAPLATIN<sup>®</sup>, доступную на сайте [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020452s0051bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020452s0051bl.pdf)).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксумаб  
25 вводят в соответствии с прилагаемыми руководствами и этикетками. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксумаб вводят в дозе (или в примерной дозе) 375 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксумаб вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб  
30 вводят один раз в три недели в 21-дневных циклах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение ритуксимаба один раз в три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов (т.е. 3 раза).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят в соответствии с прилагаемыми к продукту этикетками или прилагаемыми руководствами.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят в дозе (или в примерной дозе) 40 м (например, 40 мг/сутки). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят внутривенно. В другом варианте осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят перорально.

10 В одном варианте осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят раз в день на протяжении четырех последовательных дней (т. е., с 1-го по 4-й день) в 21-дневных циклах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон вводят на протяжении трех 21-дневных циклов (например, в дни с 1-го по 4-й в 21-дневных циклах с 1-го по 3-й).

15 В одном варианте осуществления настоящего цитарабин вводят в соответствии с прилагаемыми рекомендациями и прилагаемыми инструкциями. В другом варианте осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят в дозе (или в примерной дозе)  $2 \text{ г/м}^2$ . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозу  $2 \text{ г/м}^2$  вводят дважды, причем второе введение цитарабина проводят через 12 ч или примерно через 12 ч после начала первого введения. В другом варианте осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят в общей сложности дважды в 1-й день, или 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни 21-дневного цикла. Предпочтительно всего две дозы вводят в течение 1-го и 2-го дней 21-дневного цикла. Однако можно предположить, что цитарабин вводят на 2-й и 3-й день, поскольку введение может быть отложено по разным причинам. Следовательно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения цитарабин можно вводить в общей сложности дважды в любой из дней с 1-го по 3-й с интервалом между введениями около 12 часов. Например, цитарабин можно вводить в общей сложности дважды в один и тот же день (например, в 1-й день, например, 1-го цикла; или во 2-й день, например, во 2-м цикле) или в общей сложности дважды в последовательные дни (например, в дни 1-й и 2-й, например, 1-го цикла 1 или дни 2-й и 3-й, например, 1-го цикла). В другом варианте осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят внутривенно. В одном варианте осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят в общей сложности два раза каждые три недели в

20

25

30

21-дневных циклах. В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение цитарабина два раза в три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов (т.е. всего шесть введений). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят дважды в 1-й день такого 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят первый раз в 1-й день и второй раз во 2-й день такого 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят дважды во 2-й день такого 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления настоящего изобретения цитарабин вводят первый раз на 2-й день и второй раз на 3-й день такого 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят в соответствии с прилагаемыми рекомендациями и этикетками. В другом варианте осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят в дозе (или в примерной дозе) 100 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения оксалиплатин вводят один раз каждые три недели в 21-дневных циклах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение оксалиплатина один раз в три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов (т.е. трижды).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения карбоплатин вводят в соответствии с прилагаемыми рекомендациями и этикетками. В другом варианте осуществления настоящего изобретения карбоплатин вводят в дозе (или в примерной дозе)  $AUC = 5$  мг/мл/мин, например, по формуле Калверта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения карбоплатин вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения карбоплатин вводят один раз каждые три недели в 21-дневных циклах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение карбоплатина один раз каждые три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов (т.е. 3 раза).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения дозу цитарабина снижают с 2 г/м<sup>2</sup> x 2 (т.е. 2 г/м<sup>2</sup> дважды), когда у субъекта наблюдают тяжелую нейтропению (абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $< 0,2 \times 10^9$ /л; уменьшить дозу до 1 г/м<sup>2</sup> x 2), тяжелую тромбоцитопению (тромбоциты  $< 20 \times 10^9$ /л; уменьшить дозу до 1 г/м<sup>2</sup> x 2), сепсис, связанный с нейтропенией (уменьшить

дозу до  $0,5 \text{ г/м}^2 \times 1$ ) и если у субъекта креатинин сыворотки 1,5-3,0 мг/мл (поддерживающий цитарабин).

Дозу оксалиплатина можно уменьшить, если у субъекта развилась невропатия (ухудшение по сравнению с исходным уровнем). В одном варианте осуществления настоящего изобретения дозу цитарабина снижают до  $75 \text{ мг/м}^2$ , когда у субъекта наблюдают тяжелая парестезию (увеличение тяжести по сравнению с исходным уровнем), продолжающуюся от 7 до 13 дней после каждого введения. См., например, табл. 8 по критериям изменения дозы цитарабина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения прием оксалиплатина прекращают, если у субъекта обнаруживают аномальные результаты неврологического обследования или если у субъекта наблюдают выраженную парестезию, продолжающуюся в течение 14 дней или более. Оксалиплатин можно возобновить в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  после улучшения симптомов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело, ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин/карбоплатин вводят последовательно. Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения первым вводят дексаметазон, вторым вводят ритуксимаб, третьим вводят оксалиплатин/карбоплатин, четвертым вводят биспецифическое антитело и цитарабин вводят последним. В других вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело, ритуксимаб, дексаметазон и оксалиплатин/карбоплатин вводят в один день, а цитарабин вводят на следующий день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения проводят премедикацию субъекта или профилактику СВЦ до введения ритуксимаба, цитарабина, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела. В одном варианте осуществления настоящего изобретения дексаметазон, как компонент схемы R-DHAX/C, используют в качестве кортикостероида в профилактике СВЦ.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят по следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

5 (б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

в) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

10 В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят по следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

15 (i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

20 в) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

25 В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело эпкоритамаб вводят по следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело эпкоритамаб вводят 21-дневными циклами следующим образом:

30 (i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

в) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело эпоритамаб вводят по следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело эпоритамаб вводят 21-дневными циклами следующим образом:

10 (i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

15 в) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

20 В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), дексаметазон (например внутривенно или перорально), цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин (например внутривенно) и биспецифическое антитело (например подкожно) вводят по следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

25 (i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  и в дозе  $\text{AUC} = 5 \text{ мг/мл/мин}$ , согласно формуле Калверта, соответственно;

30 в) цитарабин вводят дважды в 21-дневных циклах в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $2 \text{ г/м}^2$ ; и

(г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й в дозе 40 мг/день.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), дексаметазон (например внутривенно или перорально), цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин (например внутривенно) и биспецифическое антитело (например подкожно) вводят по следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  и в дозе  $\text{AUC} = 5 \text{ мг/мл/мин}$ , согласно формуле Калверта, соответственно;

в) цитарабин вводят дважды в 21-дневных циклах в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $2 \text{ г/м}^2$ ; и

(г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й в дозе 40 мг/день.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), дексаметазон (например внутривенно или перорально), цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин (например внутривенно) и биспецифическое антитело эпоритамаб (например подкожно) вводят по следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело эпоритамаб вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  и в дозе  $\text{AUC} = 5 \text{ мг/мл/мин}$ , согласно формуле Калверта, соответственно;

в) цитарабин вводят дважды в 21-дневных циклах в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $2 \text{ г/м}^2$ ; и

5 (г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й в дозе 40 мг/день.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб (например, внутривенно), дексаметазон (например внутривенно или перорально), цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин (например внутривенно) и биспецифическое антитело экоритамаб (например подкожно) вводят по 10 следующей схеме:

(а) биспецифическое антитело экоритамаб вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

15 (ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  и в дозе  $\text{AUC} = 5 \text{ мг/мл/мин}$ , согласно формуле Калверта, соответственно;

20 в) цитарабин вводят дважды в 21-дневных циклах в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й в дозе  $2 \text{ г/м}^2$ ; и

(г) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й в дозе 40 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения планируют 25 введение субъекту ТАСК. В одном варианте осуществления настоящего изобретения если субъект не получил ТАСК к концу 4-го цикла из 21-дневных циклов, то биспецифическое антитело вводят один раз каждые две недели в 28-дневных циклах с 5-го по 9-й цикл или до момента проведения ТАСК, в зависимости от того, что раньше. В другом варианте осуществления настоящего 30 изобретения если ТАСК не проводится к 9-му циклу, биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели 28-дневными циклами с 10-го цикла, например, с 10-го по 15-й цикл, с 10-го по 17-й цикл, с 10-го по 20-й цикл, или до выполнения ТАСК, или до прогрессирования заболевания, в зависимости от того, что наступит раньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения после выполнения ТАСК введение биспецифического антитела прекращают.

Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения после четырех 21-дневных циклов биспецифическое антитело вводят в виде монотерапии 28-дневными циклами до тех пор, пока субъект не получит ТАСК, следующим образом:

(д) в циклах с 5-го по 9-й дозу 24 мг вводят в 1-й и 15-й дни:

(е) с 10-го цикла 28-дневных циклов дозу 24 мг вводят в 1-й день.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения после четырех 21-дневных циклов биспецифическое антитело вводят в виде монотерапии 28-дневными циклами до тех пор, пока субъект не получит ТАСК, следующим образом:

(д) в циклах с 5-го по 9-й дозу 48 мг вводят в 1-й и 15-й дни:

(е) с 10-го цикла 28-дневных циклов дозу 48 мг вводят в 1-й день.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения субъект, проходящий лечение способами, описанными в настоящем изобретении, имеет документально подтвержденную ДКВКЛ (*de novo* или гистологически трансформированную из индолентных лимфом, за исключением ХЛЛ) по классификации ВОЗ 2016 г. (Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., с соавт. «WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues» (пересмотренное 4-е издание), 2017, Лион, Франция, изд-во IARC Press; содержание этой публикации включена в настоящее описание в виде ссылки). В другом варианте осуществления настоящего изобретения у субъекта ДКВКЛ (иное не указано). В другом варианте осуществления настоящего изобретения ДКВКЛ у субъекта характеризуется двумя или тремя воздействиями (транслокациями), и такая ДКВКЛ классифицирована ВОЗ в 2016 году как В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGBCL – high-grade B cell lymphoma) с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта фолликулярная лимфома степени 3В. В другом варианте осуществления настоящего изобретения у субъекта рецидив невосприимчивость по меньшей мере к одной предшествующей терапии. В еще одном другом варианте осуществления настоящего изобретения субъект не допускается до высокодозовой терапии-транслокации аллогенными стволовыми клетками (ВДТ-ТАСК).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения у субъекта функциональный статус Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) (ECOG PS) 0, 1 или 2. Информацию о баллах ECOG PS можно найти, например, в публикации Окен с соавт, *Am J Clin Oncol* 1982 Dec;5(6):649-655.

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание субъекта поддается измерению, определяемому как (а)  $\geq 1$  измеримое узловое поражение (длинная ось  $> 1,5$  см и короткая ось  $> 1,0$  см) или  $\geq 1$  измеримое экстранодальное поражение (длинная ось  $> 1$  см) на КТ или МРТ.

10 В одном варианте осуществления настоящего изобретения у субъекта приемлемое функционирование органов, определяемое как: (а) абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, (б) количество тромбоцитов  $> 75 \times 10^9$ /л или  $\geq 50 \times 10^9$ /л, если есть инфильтрация в костный мозг или спленомегалия, (в) уровень ALT  $\leq 2,5$  раза ВГН, (г) уровень общего билирубина  $\leq 2 \times$  ВГН, (д) eGFR  $> 50$  мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта) и (е) РТ, INR и aPTT  $\leq 1,5 \times$  ВГН  
15 (если не принимается антикоагулянт).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения у субъекта нет тяжелых аллергических или анафилактических реакций на терапию антителами к CD20, любому компоненту ДНАХ/С (например, дексаметазону, цитарабину и оксалиплатинн/карбоплатину) или биспецифическому антителу, или известной  
20 аллергии или непереносимости любого компонента или эксципиента ритуксимаба, ДНАХ/С и/или биспецифического антитела.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения у субъекта нет клинически значимого сердечного заболевания, включая (а) инфаркт миокарда в течение одного года до введения первой дозы биспецифического антитела, или  
25 нестабильное или неконтролируемое заболевание/состояние, связанное с сердечной функцией или влияющее на нее (например, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, класс III-IV по NYHA), сердечная аритмия (СТСАЕ версия 4, степень 2 или выше) или клинически значимые отклонения ЭКГ и/или (б) ЭКГ в 12 отведениях, показывающая  
30 исходный QTcF  $> 470$  мсек.

Субъект-человек, получающий лечение, описанное в настоящем изобретении, может быть пациентом, имеющим один или несколько критериев включения, изложенных в примере 2, или не имеющим одного или нескольких критериев исключения, изложенных в примере 2.

5           Описанные в настоящем изобретении способы полезны для лечения ДКВКЛ, такой как Р/Р ДКВКЛ (например, Р/Р ДКВКЛ у субъектов, которым можно проводить ТАСК). Лечение продолжают непрерывно, используя, например, схемы лечения, описанные в настоящем изобретении, до  
10           осуществления ТАСК, или до развития прогрессирования заболевания, или до наступления неприемлемой токсичности.

          Реакция субъектов с ДКВКЛ на лечение с использованием способов, описанных в настоящем изобретении, может быть оценена в соответствии с Критериями ответа Lugano для злокачественной лимфомы (также называемыми в  
15           настоящем изобретении «критериями Lugano») и/или критериями ответа лимфомы на иммуномодулирующую терапию (также обозначаемыми как «LYRIC – Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria»), как описано в примере 2. В одном варианте осуществления настоящего изобретения полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО) и стабильное заболевание (СЗ) оценивают с использованием критериев Lugano. В некоторых вариантах  
20           осуществления настоящего изобретения пациенты, у которых наблюдается прогрессирование заболевания, также называемое прогрессирующим заболеванием (ПЗ), в соответствии с критериями Lugano, дополнительно оцениваются в соответствии с LYRIC. Подробная информация о критериях/системе классификации Lugano, включая определения полного ответа,  
25           частичного ответа, отсутствия ответа/стабильного заболевания и прогрессирующего заболевания, представлена в работе Cheson с соавт. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068 (см., в частности, табл. 3 в Cheson с соавт., 2014). Подробная информация о LYRIC представлена в табл. 9.

          В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекты  
30           проходят лечение способами, описанными в настоящем изобретении, до тех пор, пока у них не проявится прогрессирование заболевания (ПЗ), например, как определено критериями Lugano и/или LYRIC. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектов лечат способами, описанными в настоящем изобретении, до тех пор, пока они не получают ТАСК.

У субъектов, получающих лечение в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, предпочтительно наблюдают улучшение по меньшей мере одного признака ДКВКЛ. В одном варианте осуществления настоящего изобретения улучшение измеряют уменьшением количества и/или размера измеримых опухолевых поражений. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения поражения можно измерять путем визуализации на пленке при использовании методов КТ, ПЭТ-КТ или МРТ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения для оценки реакции на терапию можно использовать методы цитологии или гистологии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аспирация костного мозга и биопсия костного мозга могут быть использованы для оценки ответа на терапию.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъект, получающий лечение, проявляет полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО) или стабильное заболевание (СЗ), как определено критериями Lugano или LYRIC (см., например, табл. 9). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из продолжительной выживаемости, такой как выживаемость без прогрессирования или общая выживаемость, необязательно по сравнению с другой терапией или плацебо.

Синдром выброса цитокинов (СВЦ) может возникать, когда к людям применяют методы, в которых используют подходы на основе иммунных клеток и биспецифических антител, которые функционируют за счет активации иммунных эффекторных клеток, например, за счет вовлечения CD3 (Lee с соавт., *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638, публикация включена в настоящее описание в виде ссылки). Следовательно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения снижение СВЦ выполняют вместе со способами, описанными в настоящем изобретении. Как часть смягчения СВЦ, выбор первичной дозы и/или промежуточной дозы осуществляют до введения полной дозы (например, 24 или 48 мг), как описано в настоящем изобретении. СВЦ можно классифицировать в соответствии со стандартной практикой (например, как описано в работе Lee с соавт., *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638, включенной в настоящее описание в виде ссылки). СВЦ может включать чрезмерное высвобождение цитокинов, например, провоспалительных

цитокинов, например, IL-6, TNF-альфа или IL-8, что может привести к таким побочным эффектам, как лихорадка, тошнота, рвота и озноб. Таким образом, несмотря на уникальную противоопухолевую активность биспецифических антител, таких как экоритамаб, их иммунологический механизм действия может вызывать нежелательные «побочные» эффекты, т.е. индукцию нежелательных воспалительных реакций. Следовательно, пациенты могут дополнительно подвергаться сопутствующему лечению, профилактике и/или премедикации, например, анальгетиками, жаропонижающими средствами и/или противовоспалительными препаратами для смягчения возможных симптомов СВЦ.

Соответственно, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения людей-субъектов лечат способами, описанными в настоящем изобретении, для профилактики СВЦ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения профилактика включает введение кортикостероида. В одном варианте осуществления настоящего изобретения профилактику проводят в том же день, когда вводят биспецифическое антитело. Профилактическое введение можно проводить также в последующие сутки, более предпочтительно в последующие 2-й, 3-й и 4-й дни. Очевидно, что во 2-й, 3-й и 4-й дни, когда речь идет о дальнейшем лечении, таком как профилактическое, оно связано с введением биспецифического антитела, которое вводят в первый день. Например, если в цикле антитело вводят в 15-й день и одновременно проводят профилактику, она приходится на 16-й, 17-й и 18-й дни цикла. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения проводят профилактику в тот день, когда вводят биспецифическое антитело и в последующие 2-4 дня. Если указанную профилактику проводят в тот же день, что и введение биспецифического антитела, предпочтительно профилактическое введение проводят за 30-120 мин до введения биспецифического антитела. Примером кортикостероида, подходящего для применения в способах и применениях по настоящему изобретению, является преднизолон. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения компонент дексаметазона в R-DHAX/C применяют как компонент кортикостероида в профилактике СВЦ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения преднизолон вводят внутривенно в дозе 100 мг или в эквивалентной ей дозе, включая дозу для перорального введения. Примеры кортикостероидных эквивалентов

преднизолона вместе с эквивалентными дозами, которые можно использовать для профилактики СВЦ, показаны в табл. 5.

Что касается профилактики СВЦ, когда биспецифическое антитело (например, экоритамаб) вводят в те же дни, когда также вводят R-DHAX/C (например, в 1-й день каждого 21-дневного цикла), следует учитывать, что схема R-DHAX/C уже предусматривает кортикостероидный компонент для профилактики СВЦ (например, дексаметазон или его эквивалент), а также последующее введение кортикостероидов для профилактики СВЦ, например, в последующие дни 2, 3 и 4. Если, однако, биспецифическое антитело не вводить в течение примерно 30-120 минут после введения дексаметазонового компонента R-DHAX/C, то в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в этот день может быть введена дополнительная доза кортикостероида для профилактики СВЦ. Однако в последующие дни, например, во 2-й, 3-й и 4-й дни после 1-го дня, когда вводят R-DHAX/C и биспецифическое антитело, вводят только одну дозу дексаметазона (т.е. доза служит как для профилактики СВЦ в отношении биспецифического антитела, так и компонента схемы R-DHAX/C). В дни введения биспецифического антитела без R-DHAX/C (например, 8-й и 15-й дни 21-дневных циклов) для профилактики СВЦ вводят дексаметазон или аналог, например, совместно с премедикацией (например, антигистаминными/жаропонижающими средствами), как описано ниже.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда дексаметазон вводят как часть схемы R-DHAX/C в дни с 1-го по 4-й 21-дневного цикла (например, 1-го цикла), биспецифическое антитело вводят в 1-й день этого цикла, дополнительный кортикостероид не применяют для профилактики СВЦ при условии, что дексаметазоновый компонент R-DHAX/C вводят примерно за 30-120 минут до введения биспецифического антитела (т.е. не применяют двойной дозы кортикостероида). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда дексаметазон вводят как часть схемы R-DHAX/C в дни с 1-го по 4-й 21-дневного цикла (например, 1-го цикла), биспецифическое антитело вводят в 1-й день этого цикла, дополнительный кортикостероид (например, 100 мг преднизолона или его эквивалента) вводят в качестве профилактики СВЦ перед введением биспецифического антитела, если дексаметазоновый компонент R-DHAX/C вводится более чем за 120 минут до введения биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения если R-DHAX/C отменяют в 1-й день 21-дневного цикла и, таким образом, дексаметазон, компонент схемы R-DHAX/C, не вводят субъекту в тот же день, что и биспецифическое антитело, то субъекту вводят кортикостероиды, такие как преднизолон или его эквивалент, для профилактики СВЦ.

Более того, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациенты в способах, описанных в настоящем изобретении, получают премедикацию для уменьшения реакции на инъекции. В одном варианте осуществления настоящего изобретения премедикация включает введение антигистаминов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения премедикация включает введение жаропонижающих средств. В другом варианте осуществления настоящего изобретения премедикация включает системное введение антигистаминных и жаропонижающих средств.

Примером антигистаминного препарата, пригодного для премедикации, является дифенгидрамин. В одном варианте осуществления настоящего изобретения дифенгидрамин вводят внутривенно или перорально в дозе 50 мг или ее эквиваленте. Примером жаропонижающего средства, пригодного для премедикации, является ацетаминофен. В одном варианте осуществления настоящего изобретения ацетаминофен вводят перорально в дозе 650-1000 мг или ее эквиваленте. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения премедикацию проводят в тот же день, что и введение биспецифического антитела, например, до инъекции биспецифического антитела, например, за 30-120 минут до введения биспецифического антитела.

Премедикацию и/или профилактику СВЦ можно проводить, по крайней мере, на начальном этапе лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения премедикацию и/или профилактику осуществляют во время первых четырех введений биспецифического антитела. Например, профилактику и/или премедикацию можно проводить, как описано в настоящем изобретении, во время трех введений биспецифического антитела в первом 21-дневном цикле и первого введения биспецифического антитела во втором 21-дневном цикле. В одном варианте осуществления настоящего изобретения в 1-й день первого и второго 21-дневных циклов дексаметазон, как компонент схемы R-DHAX/C, служит кортикостероидом для профилактики СВЦ.

Обычно риск развития реакций во время начального лечения снижается после нескольких введений, например, после первых четырех введений (три введения в первом цикле и первое введение во втором цикле). Следовательно, когда у человека не возникает СВЦ при четвертом введении, профилактика СВЦ может быть прекращена. Тем не менее, профилактика СВЦ может продолжаться, особенно когда у пациента наблюдают СВЦ более высокой степени, чем 1-я. Аналогичным образом, премедикация также может продолжаться, но необязательно. Классификацию СВЦ можно выполнить, как описано в табл. 6 и 7.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в способах, описанных в настоящем изобретении, профилактику СВЦ продолжают во втором 21-дневном цикле, когда у пациента наблюдают СВЦ выше 1-й степени после четвертого введения биспецифического антитела во 2-м цикле (т. е. в 1-й день 2-го цикла 21-дневных циклов). Кроме того, профилактика может быть продолжена в течение последующего цикла, когда при последнем введении биспецифического антитела предыдущего цикла у субъекта-человека возникает СВЦ выше 1-й степени. Любая премедикация может быть дополнительно введена во время второго цикла. Дополнительная премедикация также может быть необязательно введена во время последующих циклов.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения проводят премедикацию и профилактику СВЦ, включая введение антигистаминного препарата, такого как дифенгидрамин (например, внутривенно или перорально в дозе 50 мг, или его эквивалент), жаропонижающего средства, такого как ацетаминофен (например, в дозе 650-1000 мг перорально, или его эквивалент), и кортикостероид, такой как преднизолон (например, в дозе 100 мг для внутривенного или перорального введения, или его эквивалент). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения премедикацию и профилактику проводят за 30-120 минут до введения биспецифического антитела. В последующие 2-й, 3-й и 4-й дни проводят дополнительную профилактику, включающую системное введение кортикостероида, такого как преднизолон (например, внутривенно или перорально в дозе 100 мг, или его эквивалента). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения схему премедикации и профилактики предпочтительно вводят во время первых четырех введений биспецифического антитела, например, в течение первого 21-

дневного цикла и в начале второго 21-дневного цикла введения биспецифического антитела, описанного в настоящем изобретении. Кроме того, последующие циклы, в случае, например, СВЦ выше 1-й степени, происходящей во время последнего введения предыдущего цикла, могут включать ту же схему введения, при этом премедикация как часть схемы введения не является 5 обязательной. Однако, как обсуждалось выше, кортикостероидный компонент профилактики СВЦ нельзя вводить субъекту во время первого введения биспецифического антитела, в 1-й день и последующие дни со 2-го по 4-й каждого 21-дневного цикла, если дексаметазон вводят в виде часть схемы 10 применения R-DHAX/C.

Во время лечения человека с ДКВКЛ с использованием доз и схем лечения, описанных в настоящем изобретении, можно хорошо контролировать СВЦ, в то же время эффективно контролируя и/или излечивая ДКВКЛ. Как описано в примерах, субъекты, получавшие лечение описанными в настоящем изобретении 15 способами, могут испытывать контролируемый СВЦ. В некоторых случаях у субъектов, которых лечат описанными в настоящем изобретении способами, может развиться СВЦ 1-й степени, как определено в соответствии со стандартной практикой. В других случаях у испытуемых могут развиваться управляемые СВЦ 2-й степени, как это определено в соответствии со 20 стандартной практикой. Следовательно, субъекты, получающие лечение, описанное в настоящем изобретении, могут иметь управляемый СВЦ 1-й или 2-й степени в течение времени в соответствии со стандартной практикой. В соответствии со стандартной классификацией СВЦ 1-й степени включает лихорадку не ниже 38°C, отсутствие гипотензии, отсутствие гипоксии, а СВЦ 2- 25 й степени включает лихорадку не ниже 38°C плюс гипотонию, не требующую вазопрессоров, и/или гипоксию, требующую кислорода с помощью назальной канюли с низким потоком или продувки. Такой управляемый СВЦ может возникать во время 1-го цикла. Субъекты-люди, получающие лечение, описанное в настоящем документе, также могут иметь СВЦ выше 2-й степени во время 30 лечения, как определено в соответствии со стандартной практикой. Следовательно, люди, получающие лечение, описанное в настоящем изобретении, также могут иметь СВЦ 3-й степени во время указанного лечения, как определено в соответствии со стандартной практикой. Такой управляемый

СВЦ может в дальнейшем возникать в течение 1-го цикла и последующих циклов.

5 Субъекты-люди, получавшие лечение в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, также могут испытывать лихорадку, усталость и реакции в месте инъекции. Они также могут испытывать нейротоксичность, парциальные припадки, аграфию, связанную с СВЦ, или спутанность сознания, связанную с СВЦ.

10 Как упоминалось выше, у субъектов может развиваться СВЦ во время лечения описанными в настоящем изобретении способами, несмотря на то, что они получали профилактику СВЦ. Критерии классификации СВЦ описаны в табл. 6 и 7.

15 В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектов, у которых развивается СВЦ 1-й степени, лечат антибиотиками, если у них присутствует инфекция. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения применения антибиотиков продолжают до прекращения нейтропении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектов с СВЦ 1-й степени, у которых проявляются конституциональные симптомы, лечат НПВП.

20 В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектов, у которых развивается СВЦ 2-й степени, лечат внутривенными болюсами жидкости и или применением кислорода. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектов, у которых развивается СВЦ 2-й степени, лечат вазопрессорами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекты с СВЦ 2-й степени с сопутствующими заболеваниями получают тоцилизумаб (гуманизированное антитело против рецептора IL-6, коммерчески доступное, например, как продукт АСТЕМРА®) и/или стероиды (например, дексаметазон или его эквивалент метилпреднизолон). В другом варианте осуществления настоящего изобретения субъекту с одновременно присутствующим синдромом нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), вводят дексаметазон.

30 В еще одном другом варианте осуществления настоящего изобретения если у субъекта не наблюдают улучшения симптомов СВЦ в течение, например, 6 часов, или если состояние субъекта начинает ухудшаться после первоначального

улучшения, то вводят вторую дозу тоцилизумаба вместе с дозой кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения если субъект невосприимчив к тоцилизумабу после трех введений, то субъекту проводят дополнительную цитокиновую терапию, например, вводят антитело против IL-6 (например, силтуксимаб) или антагонист IL-1R (например, анакинра).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектов, у которых развивается СВЦ 3-й степени, лечат вазопрессорами (например, норэпинефрином) и/или дополнительным кислородом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациентов с СВЦ 3-й степени лечат тоцилизумабом или тоцилизумабом в сочетании со стероидами (например, дексаметазоном или его эквивалентом метилпреднизолоном). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту с одновременным развитием ICANS вводят дексаметазон. В другом варианте осуществления настоящего изобретения если субъект невосприимчив к тоцилизумабу после трех введений, то ему проводят дополнительную цитокиновую терапию, например, вводят антитело против IL-6 (например, силтуксимаб) или антагонист IL-1R (например, анакинру).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъекты, у которых развивается СВЦ 4-й степени, получают вазопрессорную поддержку и/или дополнительный кислород (например, с помощью вентиляции с положительным давлением, такой как CPAP, BiPAP, интубация или искусственная вентиляция легких). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят не менее двух вазопрессоров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят тоцилизумаб и стероид. В другом варианте осуществления настоящего изобретения субъекту с одновременным ICANS вводят дексаметазон. В еще одном другом варианте осуществления настоящего изобретения если субъект невосприимчив к тоцилизумабу после трех введений, то субъекту проводят дополнительную цитокиновую терапию, например, введением антитела против IL-6 (например, силтуксимаб) или антагониста IL-1R (например, анакинру).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект-человек получает профилактическое лечение синдрома лизиса опухоли (СЛО). Классификацию и градацию синдрома лизиса опухоли можно проводить с

использованием способов, известных в данной области, например, как описано в публикациях Howard с соавт. *N Engl J Med* 2011;364:1844-1854; Coiffier с соавт., *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения профилактика СЛО включает введение агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, до введения биспецифического антитела. Примеры агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, включают расбуриказу и аллопуринол. Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения профилактическое лечение СЛО включает введение расбуриказы и/или аллопуринола перед введением биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения когда у субъекта проявляются признаки СЛО, может использоваться поддерживающая терапия, такая как применение расбуриказы.

Субъектов, которым вводят ритуксимаб в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, можно лечить поддерживающей терапией. В одном варианте осуществления настоящего изобретения поддерживающая терапия включает, но не ограничивается этим, (а) премедикацию ацетаминофеном (например, 650 мг перорально), дифенгидраминам (например, 50-100 мг внутривенно или перорально) 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, применение метотрексата), (г) низкие дозы аспирина (например, 70-100 мг в день) или другое профилактическое антитромботическое лечение субъектов без тромбоза глубоких вен (ТГВ) или легочной эмболии (ТЭЛА) в анамнезе в течение 5 лет после начала лечения, которых считают подверженными стандартному риску тромбоза, и/или (е) антикоагулянтную терапию для субъектов с предшествующим медицинским ТГВ или ТЭЛА в анамнезе в течение 5 лет после начала лечения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело вводят подкожно и, таким образом, составляют фармацевтическую композицию, которая совместима с подкожным (п/к) введением, т.е. имеет состав и/или концентрацию, которые обеспечивают фармацевтически приемлемое п/к введение в дозах, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

подкожное введение осуществляется путем инъекции. Например, составы для DuoBody CD3xCD20, которые совместимы с составом для подкожного введения и могут использоваться в способах, описанных в настоящем изобретении, были описаны ранее (см., например, WO2019155008, включенный в настоящее изобретение в качестве ссылки). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело может быть приготовлено с использованием тригидрата ацетата натрия, уксусной кислоты, гидроксида натрия, сорбита, полисорбата 80 и воды для с рН 5,5 или примерно 5,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело получают в виде концентрата 5 мг/мл или 60 мг/мл. В других вариантах осуществления настоящего изобретения требуемую дозу биспецифического антитела восстанавливают до объема примерно 1 мл для подкожной инъекции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения подходящая фармацевтическая композиция для биспецифического антитела может содержать биспецифическое антитело, 20-40 мМ ацетата, 140-160 мМ сорбита и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80, и рН 5,3-5,6. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать антитело в концентрации в диапазоне 5-100 мг/мл, например, 48 или 60 мг/мл биспецифического антитела, 30 мМ ацетата, 150 мМ сорбита, 0,04% мас./об. полисорбата 80, и рН 5,5. Такой состав может быть разбавлен, например, буфером для обеспечения надлежащего дозирования и подкожного введения.

Объем фармацевтической композиции выбирают таким образом, чтобы обеспечить подкожное введение антитела. Например, вводимый объем находится в диапазоне от примерно 0,3 мл до примерно 3 мл, например, от 0,3 мл до 3 мл. Вводимый 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. Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет 0,5 мл или около 0,5 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет 0,8 мл или около 0,8 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет 1 мл или около 1 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет

1,2 мл или около 1,2 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет 1,5 мл или около 1,5 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет 1,7 мл или около 1,7 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет 2 мл или около 2 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводимый объем составляет 2,5 мл или около 2,5 мл.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб изготавливают в виде фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемые эксципиенты для введения (например, внутривенного введения) в соответствии с местными стандартами медицинской помощи, например, как указано в местных руководствах или местных этикетках продуктов. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксимаб получают в виде стерильного прозрачного бесцветного жидкого концентрата без консервантов для внутривенного введения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения ритуксимаб поставляется в концентрации 10 мг/мл либо в одноразовых флаконах по 100 мг/10 мл, либо по 500 мг/50 мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ритуксимаб в форме для инъекций перерабатывают с полисорбатом 80 (0,7 мг/мл), дигидратом цитрата натрия (7,35 мг/мл), хлоридом натрия (9 мг/мл) и водой при pH 6,5.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения отдельные компоненты схемы DNAH/C (например, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин и карбоплатин) входят в состав фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемые эксципиенты для введения (например, для внутривенного введения) в соответствии с местными стандартами медицинской помощи, например, в соответствии с местными стандартами, или на вкладышах к продуктам, или как указано производителем. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин и карбоплатин разбавляют из концентрированного раствора или восстанавливают из лиофилизированной формы согласно, например, инструкциям на этикетке продукта (разбавляют, например, 0,9% солевого раствора). В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения дексаметазон перерабатывают в фармацевтическую композицию для перорального введения.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело, применяемое в способах по настоящему изобретению, содержит:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), где VH-область содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые находятся в последовательности области VH 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, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD20 человека и содержит VH-область и VL-область, где 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.

Области CDR1, CDR2 и CDR3 могут быть идентифицированы из переменных областей тяжелой и легкой цепи с использованием методов, известных в данной области. Области CDR из указанных переменных областей тяжелой и легкой цепи могут быть аннотированы в соответствии с IMGT (см. Lefranc с соавт., *Nucleic Acids Research* 1999;27:209-212] и Brochet. *Nucl Acids Res* 2008;36:W503-508).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело содержит: (i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека и содержит аминокислотные последовательности VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, представленные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, содержащие 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 CD20 человека и содержит VHCDR1, VHCDR2 и

VHCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2, и VLCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11, последовательности DAS и SEQ ID NO: 12, соответственно.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело содержит:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека 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 CD20 человека и содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело является антителом полной длины и может иметь инертную область Fc. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое связывающее плечо для CD3 происходит от гуманизированного антитела, например, антитела полной длины IgG1,λ (лямбда), такого как H1L1, описанного в WO2015001085, которое включено в настоящее изобретение посредством ссылки, и/или второе связывающее плечо для CD20 производное от антитела человека, например, от антитела полной длины IgG1,κ (каппа), такого как клон 7D8, описанный в WO2004035607, который включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Биспецифическое антитело может быть получено из двух половинок молекул антител. Каждая из двух половинок молекул антител (полуантител), содержащих, например, соответствующие первое и второе связывающие плечи, представлены в SEQ ID NO: 24 и 25 и SEQ ID NO: 26 и 27. Полуантитела могут быть получены в клетках СНО и биспецифические антитела образуются, например, путем замены плеча Fab. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело представляет собой функциональный вариант Duobody CD3xCD20.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело включает:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека 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-  
5 область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, заменами аминокислот), 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-  
10 область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, заменами аминокислот); и

(ii) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD20 человека и содержит VH-область, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO : 13, или VH-область,  
15 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, замены аминокислот), и VL-область, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 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  
20 (например, заменами аминокислот).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело содержит:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека и содержит тяжелую  
25 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 CD20 человека и содержит область VH,  
30 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, и область VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело содержит:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека 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, заменами аминокислот), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 25, или область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, заменами аминокислот); и

(ii) второе связывающее плечо, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD20 человека 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, заменами аминокислот), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 27, или область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, но с 1, 2 или 3 мутациями (например, заменами аминокислот).

В биспецифическом антителе могут быть использованы различные константные области или их варианты. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело содержит константную область IgG, такую как константная область IgG1 человека, например, константная область IgG1 человека, как определено в SEQ ID NO: 15, или любой другой подходящий аллотип IgG1. В одном варианте осуществления настоящего изобретения первое связывающее плечо биспецифического антитела получено из гуманизированного антитела, например, из полноразмерного антитела IgG1,λ (лямбда), и, таким образом, содержит константную область легкой цепи λ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое связывающее плечо содержит константную область легкой цепи λ, как определено в SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второе связывающее плечо биспецифического антитела получено из антитела человека, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1,κ (каппа), и, таким образом,

может содержать константную область легкой цепи к. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второе связывающее плечо содержит константную область легкой цепи к, как определено в SEQ ID NO: 23.

Известно, что часть константной области биспецифического антитела  
5 может содержать модификации, которые обеспечивают эффективное образование/продукцию биспецифических антител и/или обеспечивают инертную Fc-область. Такие модификации хорошо известны в данной области.

Различные форматы биспецифических антител известны в данной области (обзор Kontermann, *Drug Discov Today* 2015;20:838-847; *MAbs*, 2012;4:182-197).  
10 Таким образом, биспецифическое антитело, используемое в способах и применениях, описанных в настоящем изобретении, не ограничивается каким-либо конкретным биспецифическим форматом или способом его получения. Например, биспецифические антитела могут включать, но не ограничиваться ими, биспецифические антитела с комплементарными доменами СНЗ для  
15 усиления гетеродимеризации, молекулы выступ-во-впадину (фирма Genentech, WO9850431), CrossMAb (фирма Roche, WO2011117329) или электростатически соединенные молекулы (фирма Amgen, EP1870459 и WO2009089004; фирма Chugai, US201000155133; фирма Oncomed, WO2010129304).

Предпочтительно биспецифическое антитело содержит область Fc,  
20 включающую первую тяжелую цепь с первой последовательностью Fc, включающую первую область СНЗ, и вторую тяжелую цепь со второй последовательностью Fc, включающую вторую область СНЗ, причем последовательности первой и второй областей СНЗ различаются и являются  
25 такими, что гетеродимерное взаимодействие между указанными первой и второй областями СНЗ сильнее, чем каждое из гомодимерных взаимодействий указанных первой и второй областей СНЗ. Более подробная информация об этих взаимодействиях и о том, как их можно достичь, представлена, например, в WO 2011131746 и WO 2013060867 (фирма Genmab), которые включены в настоящее  
описание в качестве ссылки. В одном из вариантов осуществления настоящего  
30 изобретения биспецифическое антитело содержит в первой тяжелой цепи (i) аминокислоту L в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, и содержит во второй тяжелой цепи аминокислоту R в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, или наоборот.

Биспецифические антитела могут содержать модификации в Fc-области, чтобы сделать Fc-область инертной или неактивирующей. Таким образом, в описанных в настоящем изобретении биспецифических антителах одна или обе тяжелые цепи могут быть модифицированы таким образом, что антитело индуцирует Fc-опосредованную эффекторную функцию в меньшей степени по сравнению с биспецифическим антителом, которое не имеет модификации. Fc-опосредованную эффекторную функцию можно измерить путем определения Fc-опосредованной экспрессии CD69 на Т-клетках (т.е. экспрессии CD69 в результате перекрестного связывания CD3, опосредованного антителами к CD3 и зависимого от рецептора Fc $\gamma$ ), путем связывания с рецепторами Fc $\gamma$ , путем связывания с C1q, или путем индукции Fc-опосредованного перекрестного связывания Fc $\gamma$ R. В частности, последовательность константной области тяжелой цепи может быть модифицирована таким образом, чтобы Fc-опосредованная экспрессия CD69 снижалась 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 на 100% по сравнению с антителом дикого типа (не модифицированным), в котором указанная Fc-опосредованная экспрессия CD69 определяется в функциональном анализе на основе мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК), например, как описано в примере 3 в WO 2015001085. Модификации последовательностей константных областей тяжелой и легкой цепей также могут приводить к уменьшению связывания C1q с указанным антителом. По сравнению с не модифицированным антителом снижение может составлять не менее 70%, не менее 80%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 97% или 100%, и связывание C1q можно определить, например, методом ELISA. Кроме того, область Fc, которая может быть модифицирована таким образом, чтобы антитело опосредовало снижение Fc-опосредованной пролиферации Т-клеток по сравнению с не модифицированным 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 на 100%, когда указанную Т-клеточную пролиферацию измеряют в функциональном анализе на основе МКПК. Примеры положений аминокислот, которые могут быть модифицированы, например, в антителе изотипа IgG1, включают положения L234 и L235. Таким образом, в одном из вариантов осуществления настоящего

изобретения биспецифическое антитело может содержать первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, а также как в первой тяжелой цепи, так и во второй тяжелой цепи аминокислотные остатки в положениях, соответствующих положениям L234 и L235 в тяжелой цепи IgG1 человека в соответствии с нумерацией ЕС, являются F и E, соответственно. Кроме того, аминокислотная замена D265A может снижать связывание со всеми рецепторами Fcγ и предотвращать ADCC (Shields с соавт., JBC 2001; 276:6591-6604). Таким образом, биспецифическое антитело может содержать первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, при этом как в первой тяжелой цепи, так и во второй тяжелой цепи аминокислотный остаток в положении, соответствующем положению D265 в тяжелой цепи IgG1 человека согласно нумерация ЕС, представлен А.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения в первой тяжелой цепи и второй тяжелой цепи биспецифического антитела аминокислоты в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в тяжелой цепи IgG1 человека, представляют собой F, E и A, соответственно. Антитело, имеющее эти аминокислоты в указанных положениях, является примером антитела, имеющего инертную Fc-область или неактивирующую Fc-область.

Что касается биспецифических антител, описанных в настоящем изобретении, тех, которые имеют комбинацию трех аминокислотных замен L234F, L235E и D265A и, кроме того, мутацию K409R или F405L, как описано выше, могут обозначаться с суффиксом «FEAR» или «FEAL», соответственно.

Аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи IgG1 дикого типа может быть идентифицирована в настоящем изобретении как SEQ ID NO: 15. В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными выше, биспецифическое антитело может содержать константную область тяжелой цепи IgG1, несущую замену F405L, и может иметь аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и/или константную область тяжелой цепи IgG1, содержащую замену K409R, и может иметь аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18, и дополнительные замены, которые делают область Fc инертной или неактивной. Следовательно, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело содержит комбинацию константных областей тяжелой цепи IgG1 с аминокислотной последовательностью одной из

константных областей тяжелой цепи IgG1, несущей замены L234F, L235E, D265A и F405L (например, как указано в SEQ ID NO: 19), и аминокислотной последовательности другой константной области тяжелой цепи IgG1, несущей замены L234F, L235E, D265A и K409R (например, как указано в SEQ ID NO: 20).

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическое антитело, используемое в способах и применениях, описанных в настоящем изобретении, содержит первое связывающее плечо, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, как представлено в SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и второе связывающее плечо, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, как представлено в SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно. Такое антитело упоминается в настоящем изобретении как DuoBody CD3xCD20. Кроме того, предполагается использование вариантов таких антител в способах и применениях, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биспецифическим антителом является эпкоритамаб (CAS 2134641-34-0) или его биоаналог.

#### Наборы

Также в настоящем изобретении предусматривают наборы, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую биспецифическое антитело, которое связывается с CD3 и CD20 в соответствии с изобретением, такое как DuoBody CD3xCD20 или эпкоритамаб, и фармацевтически приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в способах, описанные в настоящем изобретении. Наборы могут также включать фармацевтическую композицию, содержащую ритуксимаб (например, для внутривенного введения), дексаметазон (например, для внутривенного или перорального введения), цитарабин (например, для внутривенного введения) и/или оксалиплатин/карбоплатин (например, для внутривенного введения). Наборы необязательно также могут включать инструкции, например, содержащие схемы введения, позволяющие практикующему врачу (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить композицию или содержащиеся в ней композиции пациенту с ДКВКЛ. В комплект также может входить шприц или шприцы.

Необязательно, наборы включают несколько упаковок однодозовых фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество биспецифического антитела для однократного введения в

соответствии с описанными в настоящем изобретении способами. Они также могут включать несколько упаковок фармацевтических композиций в разовой дозой, содержащих дозу ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина и/или оксалиплатина/карбоплатина, в соответствии со стандартной схемой лечения.

5 Инструменты или устройства, необходимые для введения фармацевтической композиции (композиций), также могут быть включены в наборы.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения

1. Биспецифическое антитело, включающее:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую  
10 область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека и содержит  
вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), где 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  
15 в последовательности VL-области SEQ ID NO: 7; и

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

для применения в лечении диффузной крупноклеточной В-клеточной  
лимфомы (ДКВКЛ) у субъекта-человека, где лечение включает введение  
биспецифического антитела и эффективного количества ритуксимаба,  
25 дексаметазона, цитарабина и оксалиплатина/карбоплатина субъекту-человеку,  
где биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг, и где  
биспецифическое антитело, дексаметазон, цитарабин и  
оксалиплатин/карбоплатин вводят 21-дневными циклами.

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

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

4. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-3, причем субъекту планируют провести трансплантацию аутологичных стволовых клеток (ТАСК).

5. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-4, причем биспецифическое антитело вводят один раз в неделю (еженедельное введение).

6. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 5, причем после еженедельного введения биспецифическое антитело вводят один раз в две недели (введение раз в две недели).

10 7. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 5 или 6, в которых после еженедельного введения, если высокодозовая терапия (ВДТ) для ТАСК после четвертого 21-дневного цикла не проводится, то биспецифическое антитело вводят один раз в две недели (введение раз в две недели) в качестве монотерапии в 28-дневных циклах до  
15 проведения ТАСК.

8. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 7, причем введение раз в две недели проводят до ТАСК или в течение пяти 28-дневных циклов, в зависимости от того, что наступит раньше.

20 9. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 8, в котором если после пяти 28-дневных циклов введения каждые две недели ТАСК не проводят, то биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели в 28-дневных циклах.

25 10. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 9, в котором введение осуществляют один раз каждые четыре недели до проведения ТАСК.

11. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 5-10, где перед еженедельным введением 24 мг или 48 мг первичную дозу биспецифического антитела вводят в 1-м цикле из 21-дневных циклов.

30 12. Биспецифическое антитело варианту осуществления настоящего изобретения 11, причем начальную дозу вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг.

13. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 11 или 12, причем начальная доза составляет 0,16 мг.

14. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 11-13, причем после введения начальной дозы и перед введением первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу биспецифического антитела.

5 15. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 14, причем начальную дозу вводят в 1-й день, а промежуточную дозу вводят в 8-й день перед первой еженедельной дозой 24 мг или 48 мг на 15-й день 1-го цикла.

10 16. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 14 или 15, причем промежуточная доза составляет 0,8 мг.

17. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-16, причем ритуксимаб вводят один раз каждые три недели.

15 18. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 17, причем введение ритуксимаба один раз в три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов.

19. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-18, причем ритуксимаб вводят в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$ .

20 20. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-19, причем дексаметазон вводят один раз в сутки с 1-го по 4-й день 21-дневного цикла.

21. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 20, причем дексаметазон вводят на протяжении трех 21-дневных циклов.

25 22. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-21, причем дексаметазон вводят в дозе 40 мг/день.

23. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-22, причем цитарабин вводят дважды каждые три недели.

30 24. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 23, причем введение цитарабина два раза каждые три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов.

25. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-24, причем цитарабин вводят в дозе  $2 \text{ г/м}^2$ .

26. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-25, причем цитарабин вводят всего дважды в течение 1-3 дней 21-дневного цикла.

5 27. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 26, причем второе введение цитарабина проводят через 12 часов после начала первого введения цитарабина.

28. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-27, причем оксалиплатин вводят один раз каждые три недели.

10 29. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 28, причем введение оксалиплатина один раз в три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов.

15 30. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-29, причем оксалиплатин вводят в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

31. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-27, причем карбоплатин вводят один раз каждые три недели.

20 32. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 31, причем введение карбоплатина один раз в три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов.

33. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6, 11-27, 31 и 32, причем карбоплатин вводят в дозе  $AUC = 5$  мг/мл/мин, согласно формуле Калверта.

25 34. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6 и 11-33, причем ритуксимаб, дексаметазон и оксалиплатин/карбоплатин, а также биспецифическое антитело вводят в один день.

30 35. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 34, причем цитарабин вводят на следующий день после введения ритуксимаба, дексаметазона, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела.

36. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-35, причем схема дозирования ритуксимаба,

дексаметазона, цитарабина, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела представлена в таблице 2.

37. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1, 2, 4-6 и 11-36, причем:

5 (а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

10 (б) ритуксимаб вводят 21-дневными циклами в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

15 (г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(е) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

38. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1, 3-6 и 11-36, причем:

20 (а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

25 (б) ритуксимаб вводят 21-дневными циклами в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

30 (г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(е) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

39. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 37 или 38, причем биспецифическое антитело вводят один раз

каждые две недели в 28-дневных циклах с 5-го по 9-й цикл или до начала проведения ТАСК, в зависимости от того, что наступит раньше.

40. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 39, причем если ТАСК не выполняют к концу 9-го цикла,  
5 биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели в 28-дневных циклах с 10-го цикла до начала проведения ТАСК.

41. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-40, причем биспецифическое антитело вводят  
10 подкожно.

42. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-41, причем ритуксимаб вводят внутривенно.

43. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-42, причем дексаметазон вводят внутривенно или  
15 перорально.

44. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43, причем цитарабин вводят внутривенно.

45. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-44, причем оксалиплатин вводят внутривенно.

46. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-45, причем карбоплатин вводят внутривенно.  
20

47. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-46, причем ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят  
последовательно.

48. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-47, причем дексаметазон вводят первым, ритуксимаб  
25 вводят вторым, оксалиплатин/карбоплатин вводят третьим, биспецифическое антитело вводят четвертым и цитарабин вводят последним.

49. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 48, причем дексаметазон, ритуксимаб, оксалиплатин/карбоплатин и  
30 биспецифическое антитело вводят в один день, а цитарабин вводят на следующий день.

50. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-49, причем ДКВКЛ характеризуется двумя или тремя воздействиями (транслокациями).

51. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-49, причем ДКВКЛ – фолликулярная лимфома степени 3В.

52. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-51, причем у субъекта случился рецидив после, по крайней мере, одной предшествующей терапии.

53. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-52, причем субъект устойчив по крайней мере к одному предшествующему лечению.

54. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-53, причем субъекта подвергают профилактике синдрома выброса цитокинов (СВЦ).

55. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 54, причем профилактика включает введение субъекту кортикостероида.

56. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 55, причем кортикостероид вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело.

57. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 56, причем кортикостероид дополнительно вводят на второй, третий и четвертый дни после введения биспецифического антитела.

58. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 55-57, причем кортикостероидом является преднизолон.

59. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 58, причем преднизолон вводят внутривенно в дозе 100 мг или в эквивалентной ей дозе, включая пероральную дозу.

60. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 58 или 59, причем преднизолон вводят в 8-11 и 15-18 дни 1-го цикла из 21-дневных циклов.

61. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 55-57, причем дексаметазон из R-DHAX/C служит кортикостероидом для профилактики СВЦ.

5 62. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 61, причем если дексаметазон из R-DHAX/C вводят более чем за 120 мин до введения биспецифического антитела, то субъекту вводят преднизолон или его эквивалент примерно за 30-120 минут до введения биспецифического антитела.

10 63. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-62, причем субъекту проводят премедикация для снижения реакций на инъекции.

64. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 63, причем премедикация включает антигистаминный препарат.

15 65. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 64, причем антигистаминным препаратом является дифенгидрамин.

66. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 65, причем дифенгидрамин вводят внутривенно или перорально в дозе 50 мг или в эквивалентной дозе.

20 67. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63-66, причем премедикация включает жаропонижающее средство.

68. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 67, причем жаропонижающим средством является ацетаминофен.

25 69. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 68, причем ацетаминофен вводят перорально в дозе от 650 до 1000 мг или в эквивалентной дозе.

70. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63-69, причем премедикацию осуществляют в тот же день, что и биспецифическое антитело.

30 71. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 54-70, причем профилактику проводят в 1-м цикле и в начале 2-го цикла в 21-дневных циклах.

72. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63-71, причем премедикацию проводят в 1-м цикле и в начале 2-го цикла в 21-дневных циклах.

5 73. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 54-72, причем профилактика проводят во время второго и третьего введения биспецифического антитела во время 2-го цикла 21-дневных циклов, когда у субъекта возникает СВЦ выше 1-й степени после первого введения биспецифического антитела во 2-м цикле 21-дневных циклов.

10 74. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 73, причем профилактику продолжают в последующем цикле, когда при последнем введении биспецифического антитела предыдущего цикла у субъекта возникает СВЦ выше 1 степени.

15 75. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63-74, причем премедикацию проводят во время 2-го из 21-дневных циклов.

76. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 75, причем премедикацию проводят во время последующих циклов.

20 77. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-76, причем субъекту вводят антибиотики, если у субъекта развивается СВЦ 1-й степени.

78. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-76, причем субъекту вводят вазопрессор, если у субъекта развивается СВЦ 2-й или 3-й степени.

25 79. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-76, причем субъекту вводят не менее двух вазопрессоров, если у субъекта развивается СВЦ 4-й степени.

80. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-79, причем субъекту вводят тоцилизумаб, если у субъекта развивается СВЦ 2-й, 3-й или 4-й степени.

30 81. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 80, причем субъекту дополнительно вводят стероид.

82. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 81, причем стероид дексаметазон.

83. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 81, причем стероидом является метилпреднизолон.

84. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 80-83, причем тоцилизумаб заменяют на анти-IL-6 антитело (например, силтуксимаб), если субъект невосприимчив к тоцилизумабу.

85. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 80-83, причем тоцилизумаб заменяют на антагониста IL-1R (например, анакинру), если субъект невосприимчив к тоцилизумабу.

86. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-85, причем субъекта лечат путем профилактики синдрома лизиса опухоли (СЛО).

87. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 86, причем профилактика СЛО включает введение одного или нескольких агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, перед введением биспецифического антитела.

88. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 87, причем один или несколько агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, включают расбуриказу и/или аллопуринол.

89. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-88, причем субъект достигает полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания.

90. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-89, причем:

(i) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные 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, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности, указанные в SEQ ID NO:11, последовательности DAS и SEQ ID NO:12, соответственно.

91. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-90, причем:

5 (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

10 (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.

92. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-91, причем первое связывающее плечо биспецифического антитела получено из гуманизированного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, $\lambda$  (лямбда).

93. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 92 причем первое связывающее плечо биспецифического антитела содержит константную область легкой цепи  $\lambda$ , содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22.

94. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-93, причем второе связывающее плечо биспецифического антитела происходит от антитела человека, предпочтительно от полноразмерного антитела IgG1, $\kappa$  (каппа).

25 95. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 94, причем второе связывающее плечо содержит константную область легкой цепи  $\kappa$ , содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23.

96. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-95, причем биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью IgG1 человека.

97. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-96, причем биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область.

98. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-97, причем биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем как в первой, так и во второй тяжелых цепях аминокислоты находятся в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, и являются F, E и A, соответственно.

99. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-98, причем биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой R, или наоборот.

100. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-99, причем биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, где

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

(ii) в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и где во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем до K409 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой R или наоборот.

101. Биспецифическое антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 100, причем биспецифическое антитело содержит константные области тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

102. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-101, причем биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и тяжелую цепь и легкую

цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно.

103. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-102, причем биспецифическое антитело содержит  
5 тяжелую цепь и легкую цепь, состоящие из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и тяжелую цепь и легкую цепь, состоящие из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно.

104. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-103, причем биспецифическое антитело представляет  
10 собой эпоритамаб или его биоаналог.

Настоящее описание дополнительно проиллюстрировано приводимыми ниже примерами, которые не следует рассматривать как дополнительные ограничения. Содержание всех фигур и всех ссылок, последовательностей Genbank, журнальных публикаций, патентов и опубликованных патентных  
15 заявок, цитируемых в настоящем описании, прямо включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

1а. Способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ) у человека, включающий введение субъекту биспецифического антитела и эффективного количества (а) ритуксимаба, (б) дексаметазона, (в)  
20 цитарабина и (г) оксалиплатин/карбоплатин, в котором биспецифическое антитело содержит:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека и содержит  
25 переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), где 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, содержащее вторую антигенсвязывающую  
30 область, которая связывается с CD20 человека и содержит VH-область и VL-область, где 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,

где биспецифическое антитело вводят в дозе 24 мг или 48 мг, и где биспецифическое антитело, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин/карбоплатин вводят 21-дневными циклами.

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

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

10 4а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-3а, причем планируют трансплантацию субъекту аутологичных стволовых клеток (ТАСК).

5а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-4а, в котором биспецифическое антитело вводят один раз в неделю (еженедельное введение).

15 6а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 5а, в котором еженедельное введение 24 мг или 48 мг проводят в течение трех и одной трети 21-дневных циклов.

20 7а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 5а или 6а, в котором после еженедельного введения, если после четвертого 21-дневного цикла не проводится высокодозовая терапия (ВДТ) при АТСК, то биспецифическое антитело вводят один раз в две недели (введение раз в две недели) в виде монотерапии 28-дневными циклами до выполнения АТСК.

25 8а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 7а, в котором введение раз в две недели осуществляют до проведения ТАСК или на протяжении 28-дневных циклов в зависимости от того, что наступит раньше.

9а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 8а, в котором если после пяти 28-дневных циклов введения раз в две недели ТАСК не проведена, тогда биспецифическое антитело вводят один раз в четыре недели 28-дневными циклами.

30 10а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 9а, в котором введение проводят один раз в четыре недели до тех пор, пока не будет выполнена АСКТ.

11а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 5а-10а, в котором перед еженедельным введением 24 мг или 48 мг

первичную дозу биспецифического антитела вводят в 1-м цикле из 21-дневных циклов.

5 12а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 11а, в котором начальную дозу вводят за две недели до введения первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг.

13а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 11а или 12а, в котором начальная доза составляет 0,16 мг.

10 14а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 11а-13а, в котором после введения начальной дозы и перед введением первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу биспецифического антитела.

15 15а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 14а, в котором начальную дозу вводят в 1-й день, а промежуточную дозу вводят в 8-й день перед первой еженедельной дозой 24 мг или 48 мг на 15-й день 1-го цикла.

16а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 14а или 15а, в котором промежуточная доза составляет 0,8 мг.

17а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-16а, в котором ритуксимаб вводят один раз каждые три недели.

20 18а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 17а, в котором введение ритуксимаба один раз каждые три недели выполняют в течение трех 21-дневных циклов.

19а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-18а, в котором ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>.

25 20а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-19а, в котором дексаметазон вводят один раз в день с 1-го по 4-й день в 21-дневных циклах.

21а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 20а, в котором дексаметазон вводят в течение трех 21-дневных циклов.

30 22а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-21а, в котором дексаметазон вводят в дозе 40 мг/день.

23а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-22а, в котором цитарабин вводят дважды каждые три недели.

24а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 23а, в котором введение цитарабина два раза каждые три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов.

5 25а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-24а, в котором цитарабин вводят в дозе 2 г/м<sup>2</sup>.

26а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-25а, в котором цитарабин вводят в общей сложности дважды в течение 1-3 дней 21-дневного цикла.

10 27а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 26а, в котором второе введение цитарабина проводят через 12 часов после начала первого введения цитарабина.

28а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-27а, в котором оксалиплатин вводят один раз каждые три недели.

15 29а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 28а, в котором введение оксалиплатина один раз каждые три недели проводят в течение трех 21-дневных циклов.

30а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-29а, в котором оксалиплатин вводят в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

20 31а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-27а, в котором карбоплатин вводят один раз каждые три недели.

25 32а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 31а, в котором введение карбоплатина один раз каждые три недели выполняют в течение трех 21-дневных циклов.

33а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а, 11а-27а, 31а и 32а, в котором карбоплатин вводят в дозе AUC = 5 мг/мл/мин согласно формуле Калверта.

30 34. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-6а и 11а-33а, в котором ритуксимаб, дексаметазон, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят в один день.

35а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 34а, в котором цитарабин вводят на следующий день после введения

ритуксимаба, дексаметазона, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела.

36а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-35а, в котором схема дозирования ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела показана в табл. 2.

37а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а, 2а, 4а-6а и 11а-36а, в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-ом цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или в дни 2-й и 3-й в циклах с 1-го по 3-й; и

(д) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

38а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а, 3а-6а и 11а-36а, в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-ом цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

(ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й дни;

(б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или в дни 2-й и 3-й в циклах с 1-го по 3-й; и

(д) дексаметазон вводят 21-дневными циклами в дни с 1-го по 4-й в циклах с 1-го по 3-й.

39а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 37а или 38а, в котором биспецифическое антитело вводят один раз в две недели в 28-дневных циклах с 5-го по 9-й цикл или до момента проведения ТАСК, в зависимости от того, что наступит раньше.

5 40а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 39а, в котором если ТАСК не проводят к концу 9-го цикла, биспецифическое антитело вводят один раз в четыре недели в 28-дневных циклах с 10-го цикла до момента проведения ТАСК.

10 41а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-40а, в котором биспецифическое антитело вводят подкожно.

42а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-41а, в котором ритуксимаб вводят внутривенно.

15 43а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-42а, в котором дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

44а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-43а, в котором цитарабин вводят внутривенно.

45а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-44а, в котором оксалиплатин вводят внутривенно.

20 46а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-45а, в котором карбоплатин вводят внутривенно.

25 47а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-46а, в котором ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят последовательно.

48а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-47а, в котором дексаметазон вводят первым, ритуксимаб вводят вторым, оксалиплатин/карбоплатин вводят третьим, биспецифическое антитело вводят четвертым и цитарабин вводят последним.

30 49а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 48а, в котором дексаметазон, ритуксимаб, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят в один день, а цитарабин вводят на следующий день.

50а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-49а, в котором ДКВКЛ характеризуется двумя или тремя воздействиями (транслокациями).

5 51а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-49а, в котором ДКВКЛ является фолликулярной лимфомой степени 3В.

52а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-51а, в котором у субъекта случился рецидив после, по крайней мере, одной предшествующей терапии.

10 53а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-52а, в котором субъект невосприимчив по крайней мере к одному предшествующему лечению.

15 54а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-53а, в котором субъекта лечат путем профилактики синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ).

55а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 54а, в котором профилактика включает введение субъекту кортикостероида.

56а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 55а, в котором кортикостероид вводят в тот же день, что и биспецифическое антитело.

20 57а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 56а, в котором кортикостероид дополнительно вводят на второй, третий и четвертый дни после введения биспецифического антитела.

58а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 55а-57а, в котором кортикостероидом является преднизолон.

25 59а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 58а, в котором преднизолон вводят внутривенно в дозе 100 мг или в эквивалентной дозе, включая пероральную дозу.

30 60а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 58а или 59а, в котором преднизолон вводят ов дни с 8-го по 11-й и с 15-го по 18-й в 1-м цикле 21-дневных циклов.

61а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 55а-57а, в котором дексаметазон из R-DHAX/C служит кортикостероидом для профилактики СВЦ.

62а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 61, в котором если дексаметазон в составе R-DHAX/C вводят более чем за 120 минут до введения биспецифического антитела, то субъекту вводят преднизолон или его эквивалент примерно за 30-120 минут до введения биспецифического антитела.

63а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-62а, в котором субъекту вводят премедикацию для уменьшения реакции на инъекции.

64а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 63а, в котором премедикация включает антигистаминный препарат.

65а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 64а, в котором антигистаминным препаратом является дифенгидрамин.

66а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 65а, в котором дифенгидрамин вводят внутривенно или перорально в дозе 50 мг или в эквивалентной дозе.

67а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63а-66а, в котором премедикация включает жаропонижающее средство.

68а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 67а, в котором жаропонижающим средством является ацетаминофен.

69а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 68а, в котором ацетаминофен вводят в пероральной дозе от 650 мг до 1000 мг или в эквивалентной дозе.

70а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63а-69а, в котором премедикацию проводят в тот же день, что и биспецифическое антитело.

71а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 54а-70а, в котором профилактику проводят в 1-м цикле и в начале 2-го цикла из 21-дневных циклов.

72а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63а-71а, в котором премедикацию проводят в 1-м цикле и в начале 2-го цикла из 21-дневных циклов.

73а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 54а-72а, в котором профилактику проводят во время второго и

третьего введения биспецифического антитела во время 2-го цикла из 21-дневных циклов, когда у субъекта возникает СВЦ выше 1-й степени после первого введения биспецифического антитела во 2-м цикле из 21-дневных циклов.

5 74a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 73a, в котором профилактику продолжают в последующем цикле, когда при последнем введении биспецифического антитела предыдущего цикла у субъекта возникает СВЦ выше 1-й степени.

10 75a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 63a-74a, в котором премедикацию проводят во время 2-го цикла из 21-дневных циклов.

76a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 75a, в котором премедикацию проводят во время последующих циклов.

15 77a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-76a, в котором субъекту вводят антибиотики, если у субъекта развивается СВЦ 1-й степени.

78a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-76a, в котором субъекту вводят вазопрессор, если у субъекта развивается СВЦ 2-й или 3-й степени.

20 79a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-76a, в котором субъекту вводят не менее двух вазопрессоров, если у субъекта развивается СВЦ 4 степени.

25 80a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-79a, в котором субъекту вводят тоцилизумаб, если у субъекта развивается СВЦ 2-й, 3-й или 4-й степени.

81a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 80a, в котором субъекту дополнительно вводят стероид.

82a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 81a, в котором стероидом является дексаметазон.

30 83a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 81a, в котором стероидом является метилпреднизолон.

84a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 80a-83a, в котором тоцилизумаб заменяют на анти-IL-6 антитело (например, силтуксимаб), если субъект невосприимчив к тоцилизумабу.

85а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 80а-83а, в котором тоцилизумаб заменяют на антагонист IL-1R (например, анакинру), если субъект невосприимчив к тоцилизумабу.

5 86а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-85а, в котором субъекта лечат путем профилактики синдрома лизиса опухоли (СЛО).

10 87а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 86а, в котором профилактика СЛО включает введение одного или нескольких агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, перед введением биспецифического антитела.

88а. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 87а, в котором один или несколько агентов, снижающих уровень мочевой кислоты, включают расбуриказу и/или аллопуринол.

15 89а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-88а, в котором субъект достигает полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания.

90а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-89а, в котором:

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

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

91а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-90а, 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.

92a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-91a, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела получено из гуманизированного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, $\lambda$  (лямбда).

93a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 92a в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела содержит константную область легкой цепи  $\lambda$ , содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22.

94a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-93a, в котором второе связывающее плечо биспецифического антитела происходит от человеческого антитела, предпочтительно от полноразмерного антитела IgG1, $\kappa$  (каппа).

95a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 94a, в котором второе связывающее плечо содержит константную область легкой цепи  $\kappa$ , содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23.

96a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-95a, в котором биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью IgG1 человека.

97a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-96a, в котором биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область.

98a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-97a, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем как в первой, так и во второй тяжелых цепях аминокислоты F, E и A находятся в положениях, соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15.

99a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-98a, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и где во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем K409 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой R, или наоборот.

100a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-99a, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем

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

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

101a. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 100a, в котором биспецифическое антитело содержит константные области тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

102a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-101a, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и тяжелую цепь и легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно.

103a. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1a-102a, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, состоящие из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и тяжелую цепь и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно.

104а. Способ по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1а-103а, в котором биспецифическое антитело представляет собой эпкоритамаб или его биоаналог.

#### Примеры

##### 5 DuoBody-CD3xCD20

DuoBody-CD3xCD20 представляет собой биспецифическое антитело (bsAb), распознающее Т-клеточный антиген CD3 и В-клеточный антиген CD20.

DuoBody-CD3xCD20 запускает мощное опосредованное Т-клетками уничтожение клеток, экспрессирующих CD20. DuoBody-CD3xCD20 имеет  
10 обычную структуру IgG1.

Два родительских антитела, IgG1-CD3-FEAL, гуманизированное IgG1 $\lambda$ , CD3 $\epsilon$ -специфическое антитело, имеющее последовательности тяжелой и легкой цепей, указанные в SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и IgG1-CD20-FEAR, полученное из человеческого IgG1 $\kappa$  CD20-специфического антитела 7D8,  
15 имеющее последовательности тяжелой и легкой цепей, указанные в SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно, получают как отдельные биологические промежуточные продукты. Каждое родительское антитело содержит одну из комплементарных мутаций в домене CH3, необходимых для образования молекул DuoBody (F405L и K409R, соответственно). Родительские антитела  
20 содержат три дополнительные мутации в Fc-области (L234F, L235E и D265A; FEA). Родительские антитела получены в клеточных линиях млекопитающих, а именно яичника китайского хомячка (CHO), с использованием стандартных технологий культивирования и очистки суспензионных клеток. Впоследствии DuoBody-CD3xCD20 получают с помощью процесса контролируемого обмена  
25 Fab-ARM (сFAE) (Labrijn с соавт. 2013, Labrijn с соавт. 2014, Gramer с соавт. 2013). Исходные антитела смешивают и помещают в контролируемые восстанавливающие условия. Это приводит к разделению родительских антител, которые при повторном окислении вновь собираются. Таким образом получены высокочистые препараты DuoBody-CD3xCD20 (~93-95%). После  
30 дополнительной полировки/очистки получен конечный продукт с чистотой близкой к 100%. Концентрацию DuoBody-CD3xCD20 измеряют по поглощению при 280 нм с использованием теоретического коэффициента экстинкции  $\epsilon = 1,597 \text{ мл} \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ . Конечный продукт хранят при 4°C. Продукт имеет международное патентованное название эпкоритамаб.

Эпкоритамаб готовят (5 мг/мл или 60 мг/мл) в виде стерильного прозрачного раствора от бесцветного до слегка желтого цвета, поставляемого в виде концентрата для приготовления раствора для подкожной (п/к) инъекции. Эпкоритамаб содержит буферные и тонизирующие вещества. Все эксципиенты и их количества в готовом продукте являются фармацевтически приемлемыми в качестве продуктов для подкожных инъекций. Соответствующие дозы разводят до объема около 1 мл для подкожной инъекции.

Пример 1. Противоопухолевая активность эпкоритамаба в присутствии анти-CD20-антитела *in vivo* и в образцах, полученных от пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ), после лечения анти-CD20

Влияние анти-CD20-антитела на противоопухолевую активность эпкоритамаба в модели ксенотрансплантата гуманизированной мыши ранее было описано в публикации Engelberts с соавт., *EBioMedicine* 2020; 52:10265, и обобщено ниже.

Эпкоритамаб was found to effectively reduce tumor growth in the xenograft model (NOD-SCID mice injected with CD20-expressing Raji-luc tumor cells and PBMCs), even in the presence of an excess of a ритуксимаб variant with an inert Fc domain (IgG1-RTX-FEAR, containing L234F, L235E, D265A, and K409R mutations). Ритуксимаб и IgG1-CD20, из которого получено плечо CD20 эпкоритамаба, конкурируют за связывание с CD20, даже если они связываются с другим эпитопом, что указывает на то, что эпкоритамаб способен индуцировать эффективную противоопухолевую активность в присутствии циркулирующих анти-CD20 антител, которые могут конкурировать за связывание с мишенью.

Кроме того, эпкоритамаб индуцировал опосредованную Т-клетками цитотоксичность в биоптатах пациентов с первичной диффузной в-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и фолликулярной лимфомой, взятых через определенное время после введения анти-CD20-антитела (Van der Horst с соавт., *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 4066 ). Даже при биопсии, взятой через 2 недели после введения анти-CD20-антитела, эпкоритамаб смог вызвать гибель до 40% опухолевых клеток.

Пример 2. Фаза 1b, открытое исследование безопасности и эффективности эпкоритамаба в сочетании со стандартным лечением R-DHAX/C для лечения рецидивов или рефрактерных форм (P/P) ДКВКЛ, которые подходят для трансплантации аутологичных стволовых клеток (ТАСК)

Открытое, состоящее из 2 частей (увеличение дозы и расширение), многонациональное многоцентровое интервенционное исследование, проводят для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики/биомаркеров, иммуногенности и предварительной эффективности эпоритамаба в сочетании со стандартной схемой лечения R-DHAX/C у субъектов с P/P ДКВКЛ, подходящих для TACK.

Краткое обобщение текущих клинических испытаний эпоритамаба

Эпоритамаб в качестве монотерапии в настоящее время проходит клиническое испытание для лечения рецидивирующей/рефрактерной (P/P) B-NHL (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03625037). Предварительные данные свидетельствуют о том, что препарат хорошо переносится в дозах по меньшей мере до 48 мг, включая 60 мг, у пациентов с P/P B-NHL, при этом не сообщалось о дозолимитирующей токсичности.

Задачи

15 Увеличение дозы

Повышение дозы

Основная задача, касающаяся повышения дозы, состоит в том, чтобы оценить безопасность и переносимость эпоритамаба в комбинации с R-DHAX/C (конечные точки: частота дозолимитирующей токсичности (ДЛТ), частота и тяжесть побочных явлений, частота и тяжесть изменений лабораторных значений и частота перерывов и задержек дозирования).

Вторичные задачи, касающиеся повышения дозы, включают описание фармакокинетических свойств эпоритамаба (конечные точки: фармакокинетические параметры, включая клиренс, объем распределения, AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-x</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, значения до введения дозы и период 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 анти-лекарственных антител (АЛА) к эпоритамабу) и оценку предварительной противоопухолевой активности эпоритамаба в комбинации с R-DHAX/C (конечные точки: частота объективного ответа (ЧОО) по критериям Lugano и LYRIC, продолжительность ответа по критериям Lugano и LYRIC, время до ответа (ВДО) по критериям Lugano и LYRIC, выживаемость без прогрессирования (ВБП) по критериям

Lugano и LYRIC, общая выживаемость (ОВ), время до следующей антилимфомной терапии (BCAT), а также частота и продолжительность отрицательной реакции на минимальную остаточную болезнь (МОБ).

Исследование, касающиеся повышения дозы, включают задачи по оценке потенциальных биомаркеров, прогнозирующих клинический ответ на 5 эпкоритамаб (конечные точки: CD3, CD20 и другие молекулярные/фенотипические маркеры до лечения и во время лечения, статус мутации ДНК и генный профиль).

### Расширение

10 Основной задачей расширенной части является оценка предварительной противоопухолевой активности эпкоритамаба в сочетании с R-DHAX/C (конечная точка: частота объективного ответа (ЧОО) по критериям Lugano).

Вторичные цели части расширения включают оценку предварительной противоопухолевой активности эпкоритамаба в комбинации с R-DHAX/C 15 (конечные точки: длительность ответа (ДО) по критериям Lugano и LYRIC, ВДО по критериям Lugano и LYRIC, ВВП по критериям Lugano и LYRIC, ЧОО по критериям LYRIC, ОВ, BCAT, время до следующей терапии, а также частота и продолжительность отрицательного результата минимальной остаточной болезни (МОБ), дальнейшая оценка безопасности и переносимости эпкоритамаба 20 в комбинации с R-DHAX/C (конечные точки: частота и тяжесть изменений лабораторных показателей и частота перерывов и задержек введения дозы), характеризующих фармакокинетические свойства эпкоритамаба (фармакокинетические параметры, включая клиренс, объем распределения, AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-x</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, значения до введения дозы и период 25 полужизни), оценку фармакодинамических маркеров, связанных с эффективностью и механизмом действия эпкоритамаба (конечные точки : фармакодинамические маркеры в образцах крови и внутри опухоли) и оценка иммуногенности (конечная точка: частота антител к лекарственному препарату (ADA – anti-drug antibodies) эпкоритамабу).

30 Исследовательские цели части расширения включают оценку потенциальных биомаркеров, предсказывающих клинический ответ на эпкоритамаб (конечные точки: экспрессия CD20 в опухолях, оценка молекулярных и генетических опухолевых маркеров, иммунные популяции, фенотип и функции в опухолях и крови, статус мутаций ДНК и генный профиль)

и оценку результатов по мнению пациентов (конечная точка: изменения симптомов лимфомы и общего состояния здоровья по оценке FACT-Lym).

#### Обзор схемы исследования

Испытание проводят в двух частях: повышения дозы (часть 1) и расширение участников исследования (часть 2). Субъекты принимают участие только в одной части. Схема общего дизайна исследования показана на фиг. 1. Обе части состоят из периода скрининга, периода лечения, периода наблюдения за безопасностью и периода наблюдения за выживаемостью.

#### Повышение дозы (часть 1) и расширение (часть 2)

В 1-й части повышения дозы оценивают первоначальную безопасность, переносимость и клиническую активность эпоритамаба в комбинации с R-DHAX/C. Эпоритамаб первоначально вводят в комбинации с R-DHAX/C в группе из трех субъектов. Дозолимитирующую токсичность (ДЛТ) оценивают в течение первых 28 дней. В зависимости от количества ДЛТ, наблюдаемого у первых 3 субъектов, введение эпоритамаба (полная доза: 48 мг или 24 мг) в сочетании с R-DHAX/C проводят еще у дополнительных 3 пациентов, как показано на фиг. 2.

Во 2-й части вводят эпоритамаб (с режимом дозирования, установленным в части, касающейся повышения дозы) в комбинации с R-DHAX/C. Расширение может включать 20 субъектов для оценки предварительной клинической активности комбинации, в дополнение к данным по безопасности, переносимости, фармакокинетике, фармакодинамическим и иммуногенным данным.

Как в 1-й части 1, так и во 2-й части эпоритамаб вводят в виде подкожной (п/к) инъекции (24 мг или 48 мг; ступенчатое дозирование) в комбинации с R-DHAX/C до ТАСК или до прогрессирования заболевания, в зависимости от того, что будет раньше, следующим образом:

Таблица 2. Схема дозирования

Номер цикла	Эпоритамаб	Стандарт лечения
21-дневные циклы		
1	Еженедельно, ступенчатое дозирование	R-DHAX/C – раз в три недели
2-3	Еженедельно	R-DHAX/C – раз в три недели
4	Еженедельно	Кондиционирование + ТАСК*
28-дневные циклы (в случае кондиционирования/задержка ТАСК)		

5-9	Раз в две недели	-
10+	Раз в четыре недели	-

Раз в неделю (в 1-й, 8-й и 15-й день); раз в две недели (в 1-й и 8-й день); раз в три дня (в 1-й день), раз в четыре недели (в 1-й день).

\* Если ТАСК откладывают, то эпоритамаб назначают до ТАСК или до прогрессирования заболевания. После ТАСК эпоритамаб не назначают.

Для эпоритамаба используют метод ступенчатого дозирования для снижения проявления СВЦ: начальная доза (0,16 мг) в 1-й день 1-го цикла, затем промежуточная доза (0,8 мг) в 1-й день цикла, полная доза (24 мг или 48 мг) в 1-й день 15-го цикла и полная доза в последующих циклах. Ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup>) вводят внутривенно в 1-й день каждые три 3 недели в течение циклов с 1-го по 3-й. Дексаметазон (40 мг) вводят внутривенно или перорально в дни цикла с 1-го по 4-й каждые три недели в циклах с 1-го по 3-й. Цитарабин (2 г/м<sup>2</sup>) вводят внутривенно в 1-й день (обычно на протяжении 3 ч), повторяют через 12 ч (может потребоваться вторая доза на 2-й день в зависимости от времени введения первой дозы), один раз каждые 3 недели для циклов с 1-го по 3-й. Оксалиплатин (для ДНАХ) (100 мг/м<sup>2</sup>) вводят внутривенно в 1-й день один раз в 3 недели в течение циклов с 1-го по 3-й. Карбоплатин (для ДНАС) (AUC=5 мг/мл/мин; формула Калверта) вводят внутривенно в 1-й день один раз в 3 недели в течение циклов с 1-го по 3-й.

Порядок лечения следующий:

Таблица 3. Порядок применения лекарственных средств

Порядок дозирования	Лечение	Доза
Премедикация	Средства премедикации (дексаметазон в R-ДНАХ/С может выполнить роль агента-глюкостероида в премедикации)	Как описано в табл. 4
1	Дексаметазон	40 мг
2	Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup>
3	(а) Оксалиплатин или (б) Карбоплатин	(а) 100 мг/м <sup>2</sup> ; (б) AUC=5 мг/мл/мин в 1-й день
4	Эпоритамаб	24 мг или 48 мг
5	Цитарабин	2 г/м <sup>2</sup> (x2) в 1-й день или 2 г/м <sup>2</sup> в 1-й день и 2 г/м <sup>2</sup> во 2-й день.

Критерии включения пациентов в схему лечения

1. Субъекту должно быть не менее 18 лет.
2. Оценка общего состояния ECOG составляет 0, 1 или 2.
3. CD20-положительные НХЛ при репрезентативной биопсии опухоли.
4. Поддающееся измерению заболевание, определяемое как  $\geq 1$  измеримое
- 5 узловое поражение (длинная ось  $> 1,5$  см и короткая ось  $> 1,0$  см) или  $\geq 1$  измеримое экстранодальное поражение (длинная ось  $> 1,0$  см) на КТ или МРТ.
  5. Приемлемую функцию органов при скрининге определяют как:
    - а. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  (разрешено использование фактора роста).
    - 10 б. Число тромбоцитов  $> 75 \times 10^9/\text{л}$ , или  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  при инфильтрации в костный мозг или спленомегалии.
    - в. Уровень АЛТ равен или менее в 2,5 раза чем ВГН.
    - г. Общий уровень билирубина  $\leq 2 \times$  ВГН.
    - д. eGFR  $> 50$  мл/мин (по формуле Cockcroft-Gault).
    - 15 е. PT, INR и aPTT  $\leq 1,5 \times$  ВГН, если нет приема антикоагулянтов.
    - б. Документально подтвержденная ДКВКЛ (*de novo* или гистологически трансформированная из индолентных лимфом, кроме хронического лимфолейкоза (ХЛЛ)) по классификации ВОЗ 2016 г., в том числе:
      - а. ДКВКЛ, неходжкинская лимфома
      - 20 б. ДКВКЛ «двойного воздействия» и «тройного воздействия» (технически классифицируют как В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности (HGBCL – high-grade B cell lymphoma) с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6, в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года); другие лимфомы с двойным/тройным воздействием не подходят.
      - 25 в. Фолликулярная лимфома (ФЛ) степени 3В.
  7. Рецидив или рефрактерность по крайней мере к одному предшествующему лечению.
  8. Право на получение ВДТ-ТАСК
  9. Право на получение R-DHAX/C.
  - 30 Критерии, не допускающие включения пациентов в схему лечения
    1. Противопоказания к любому из отдельных препаратов в схеме R-DHAX/C

2. Тяжелые аллергические или анафилактические реакции на терапию mAb против CD20 в анамнезе или известная аллергия или непереносимость любого компонента или эксципиента эпоритамаба

5 3. Предварительное лечение биспецифическим антителом, нацеленным на CD3 и CD20.

4. Химиотерапия, лучевая терапия или обширное хирургическое вмешательство в течение 4 недель до введения первой дозы эпоритамаба.

10 5. Лечение исследуемым препаратом в течение 4 недель или 5 периодов полужизни препарата в зависимости от того, что дольше, до первой дозы эпоритамаба

6. Терапия CAR-T в течение 30 дней до первой дозы эпоритамаба

7. Кумулятивная доза кортикостероидов  $\geq 140$  мг преднизолона или эквивалента в течение 2-недельного периода до первой дозы эпоритамаба.

15 8. Вакцинация живыми вакцинами в течение 28 дней до введения первой дозы эпоритамаба.

9. Клинически значимое заболевание сердца, в том числе:

20 а. Инфаркт миокарда в течение 1 года до введения первой дозы эпоритамаба или нестабильное или неконтролируемое заболевание/состояние, связанное с функцией сердца или влияющее на нее (например, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, класс III-IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), сердечная аритмия (версия 4 STCAE степени 2 или выше) или клинически значимые отклонения на ЭКГ.

25 б. Скрининг ЭКГ в 12 отведениях, показывающий исходный QTcF  $>470$  мсек.

10. Доказательства значительных, неконтролируемых сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на соблюдение протокола или интерпретацию результатов.

30 11. Известная активная бактериальная, вирусная, грибковая, микобактериальная, паразитарная или другая инфекция (за исключением грибковых инфекций ногтевых лож) при включении в исследование или серьезные инфекции в течение 2 недель до первой дозы эпоритамаба.

12. Лимфома ЦНС или известное поражение ЦНС лимфомой при скрининге, подтвержденное МРТ/КТ головного мозга и, при наличии клинических показаний, люмбальной пункцией.

13. Активные положительные тесты на вирус гепатита В или вирус гепатита С, указывающие на острую или хроническую инфекцию.

14. Положительный результат на антитела к ВИЧ в анамнезе или положительный результат теста на ВИЧ при скрининге.

5 15. Положительные результаты теста на вирус Т-клеточной лимфомы взрослых (ТЛВЧ-1).

16. Подозрение на активный или скрытый туберкулез.

17. Прошрое или текущее злокачественное новообразование, отличное от диагноза включения, кроме:

10 а. Рак шейки матки стадии 1В или менее.

б. Неинвазивная базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи.

в. Неинвазивный, поверхностный рак мочевого пузыря.

г. Рак предстательной железы с текущим уровнем простатического антигена (PSA) < 0,1 нг/мл.

15 д. Любой излечимый рак с полным ответом (ПО) продолжительностью > 2 лет.

18. Невропатия >1-й степени

19. Женщины, которые беременны, кормят грудью или планируют забеременеть во время участия в этом исследовании или в течение 12 месяцев после приема последней дозы эпокоритамаба.

20 Мужчины, которые планируют стать отцом во время участия в этом испытании или в течение 12 месяцев после последней дозы эпокоритамаба.

21. Субъект, у которого есть какое-либо состояние, участие в котором не отвечает интересам субъекта (например, ставит под угрозу благополучие) или которое может помешать, ограничить или исказить оценки, указанные в протоколе.

### Профилактика СВЦ

Введение кортикостероидов в течение четырех дней проводят для уменьшения/предупреждения тяжести симптомов потенциального СВЦ для каждой дозы эпокоритамаба. Дексаметазон при схеме лечения R-DHAX/C является кортикостероидным компонентом схемы профилактики СВЦ на протяжении от 1-го до 4-х дней 1-го цикла 21-дневных циклов, но не в дни с 8-го по 11-й и с 15-го по 18-й в 1-м цикле 21-дневных циклов, в которых применяют 100 мг преднизолона или его эквивалента. Для введения

эпкоритамаба во 2-м цикле и далее, профилактика СВЦ необязательна.

Введение дексаметазона может быть либо внутривенным, либо пероральным с рекомендуемой дозой или ее эквивалентом.

5 Поддерживающая терапия, рекомендуемая для лечения, включающего ритуксимаб, предусматривает:

- Премедикация ацетаминофеном (650 мг перорально), дифенгидраминам (от 50 до 100 мг внутривенно или перорально) и стероидами за 30–60 мин до начала каждой инфузии ритуксимаба для ослабления связанных с инфузией реакций.

10

- Профилактическое лечение пневмоцистной пневмонии
- Профилактика центральной нервной системы (ЦНС); субъекты с 1) поражением 2 экстракраниальных участков и повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (LDH) или 2) лимфоматозным поражением костного мозга, яичка или параменингеального участка считаются подверженными высокому

15 риску развития заболевания ЦНС и должны получать профилактику ЦНС.

Профилактика ЦНС внутривенным метотрексатом разрешена после завершения периода ДЛТ (28 дней после первой дозы исследуемого лечения).

Таблица 4. Премедикация и профилактика СВЦ.

		Кортикостероиды	Антигистамины	Жаропонижающие	
1-й цикл	1° введение эпкоритамаба (начальная доза)	День 01*	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)	Дифенгидрамин 50 мг в/в или п/о (или эквивалентную дозу)	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг п/о (или эквивалентную дозу)
		День 02	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)		
		День 03	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)		
		День 04	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)		
	2° введение эпкоритамаба (промежуточная доза)	День 08*	Преднизолон 100 мг в/в (или эквивалентную дозу, включая п/о дозу)	Дифенилгидрамин 50 мг в/в или п/о (или эквивалентную дозу)	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг п/о (или эквивалентную дозу)
		День 09	Преднизолон 100 мг в/в (или эквивалентную дозу, включая п/о дозу)		
		День 10	Преднизолон 100 мг в/в (или эквивалентную дозу, включая п/о дозу)		
		День	Преднизолон 100 мг		

			Кортикостероиды	Антигистамины	Жаропонижающие
		11	в/в (или эквивалентную дозу, включая п/о дозу)		
	3 <sup>е</sup> введение эпокоритамаба (полная доза)	День 15*	Преднизолон 100 мг в/в (или эквивалентную дозу, включая пероральную дозу)	Дифенилгидрамин 50 мг в/в или п/о (или эквивалентную дозу)	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг п/о (или эквивалентную дозу)
		День 16	Преднизолон 100 мг в/в (или эквивалентную дозу, включая пероральную дозу)		
		День 17	Преднизолон 100 мг в/в (или эквивалентную дозу, включая пероральную дозу)		
		День 18	Преднизолон 100 мг в/в (или эквивалентную дозу, включая пероральную дозу)		
2-й цикл	4 <sup>е</sup> введение эпокоритамаба (полная доза)	День 22	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)	Дифенилгидрамин 50 мг в/в или п/о (или эквивалентную дозу)	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг п/о (или эквивалентную дозу)
		День 23	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)		
		День 24	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)		
		День 25	Дексаметазон 40 мг (в/в или п/о)		
	5 <sup>е</sup> введение эпокоритамаба (полная доза)	День 29*	Если СВЦ > 1-й степени возникает после 4-го введения эпокоритамаба, 4-дневное последовательное введение кортикостероидов продолжают во 2-м цикле до тех пор, пока не будет введена доза эпокоритамаба без последующего события СВЦ.	Необязательно	Необязательно
		День 30			

\*От 30 мин до 2 ч до введения эпокоритамаба

Примечание: если дозу эпокоритамаба более чем через 24 ч после начала применения R-DHAX/C, премедикацию проводят до введения дозы

эпкоритамаба, а профилактику кортикостероидами продолжают в течение 3 дней после введения эпкоритамаба.

Таблица 5. Эквиваленты доз кортикостероидов – таблица преобразования

Глюкокортикостероид	Примерная эквивалентная доза (мг)
Краткого действия	
Кортизон (п/о)	500
Гидрокортизон (в/в или п/о)	400
Среднего по продолжительности действия	
Метилпреднизолон (в/в или п/о)	80
Преднизолон (п/о)	100
Преднизон (в/в или п/о)	100
Триамцинолон (в/в)	80
Длительного действия	
Бетаметазон (в/в)	15
Дексаметазон (в/в или п/о)	15

5 Поддерживающая терапия при синдроме выброса цитокинов

Синдром выброса цитокинов (СВЦ) классифицируют в соответствии с системой ASTCT для СВЦ (табл. 6 и 7) и для лечения СВЦ, при котором субъекты должны получать поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия должна включать, но ими не ограничиваться:

- 10
- Инфузию физиологического раствора
  - Системное применение глюкокортикостероида, антигистаминного препарата, жаропонижающего средства
  - Поддержку артериального давления (вазопрессин, вазопрессоры)
  - Поддержку низкопоточной и высокопоточной вентиляции кислородом и
- 15
- Поддержку вентиляции с положительным давлением
  - Применение моноклонального анти-IL-6R антитела, например, в/в введение тоцилизумаба
  - Применение моноклонального анти-IL-6R антитела, например, в/в силтуксимаба, если нет ответа на повторное введение тоцилизумаба.

20 Таблица 6. Классификация и лечение синдрома выброса цитокинов (СВЦ)

Ниже представлены согласованные определения и критерии классификации СВЦ согласно Американскому обществу трансплантологии и клеточной терапии (ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy), ранее известному как Американское общество трансплантации крови и костного мозга (ASBMT – American Society for Blood and Marrow Transplantation).

25

## Степени синдрома высвобождения цитокинов:

Параметры СВЦ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Лихорадка <sup>1</sup>	≥38,0°C	≥38,0°C	≥38,0°C	≥38,0°C	Смерть от СВЦ, при которой другая причина не является основным фактором, приведшим к данному исходу
С гипотензией	Нет	Не требует вазопрессоров	Требуется 1 вазопрессор с вазопрессином или без него	Требуется ≥ 2 вазопрессоров (за исключением вазопрессина)	
И/или гипоксия <sup>2</sup>	Нет	Требуется назальная канюля с низким потоком (≤6 л/мин) или продувка	Требуется назальная канюля с высоким потоком (> 6 л/мин), лицевая маска, маска без дыхательной системы или маска Вентури	Требование вентиляции с положительным давлением <sup>3</sup> (например, СРАР, ВиРАР, интубация и механическая вентиляция)	

Аббревиатуры: ВиРАР – Bilevel positive airway pressure (двухуровневое положительное давление в дыхательных путях); СРАР – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях); СВЦ – синдром высвобождения цитокина; в/в – внутривенно, п/о – перорально.

1. Лихорадку определяют как температуру тела ≥38,0°C, не связанную с какой-либо другой причиной, с конституциональными симптомами или без них (например, миалгия, артралгия, недомогание). У субъектов с СВЦ, получающих жаропонижающие, антицитокиновую терапию и/или кортикостероиды, лихорадка больше не требуется для оценки тяжести последующего СВЦ. В этом случае классификация СВЦ обусловлена гипотензией и/или гипоксией.

2. Степень СВЦ определяется более тяжелым событием: гипотензией или гипоксией, не связанной с какой-либо другой причиной. Например, субъект с температурой 39,5°C, гипотензией, требующей 1 вазопрессора, и гипоксией, требующей назальной канюли с низким потоком, классифицируется как СВЦ 3 степени. Для измерения артериального давления приемлемы как систолическое артериальное давление, так и среднее артериальное давление. Никаких конкретных ограничений не требуется, но гипотонию следует определять в каждом конкретном случае с учетом возраста и индивидуального исходного уровня субъекта, то есть артериального давления, которое ниже нормального, ожидаемого для человека в данной среде.

3. Интубация субъекта без гипоксии по поводу возможного неврологического нарушения проходимости дыхательных путей отдельно или для процедуры по определению не является СВЦ 4 степени.

Источник: адаптировано по Lee с соавт., *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638.

Таблица 7. Классификация и лечение синдрома выброса цитокинов

Степень СВЦ	Лечение
1	<p>Лихорадка: пациенты с новой лихорадкой должны быть госпитализированы, если это еще не сделано. Проведите исследование на наличие инфекции и быстро начните лечение антибиотиками широкого спектра действия. Продолжение антибактериальной терапии рекомендуется до тех пор, пока потенциальная нейтропения не исчезнет. Конституциональным симптомам могут помочь нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).</p> <p>Тоцилизумаб: Нет*.</p> <p>Стероиды: Нет.</p>
2	<p>Лихорадка: как при 1-й степени.</p> <p>Гипотензия: требуется немедленная клиническая оценка и вмешательство. При первом подтвержденном снижении систолического, диастолического или среднего артериального давления на <math>\geq 20\%</math> от исходного уровня или признаках ухудшения перфузии вводят болюсно в/в жидкость (от 20 мл/кг до 1 л). Следует рассмотреть возможность назначения вазопрессора и вводить его не позднее, чем после 3-го болюсного в/в введения жидкости из-за вазодилатации и капиллярной утечки, связанной с СВЦ.</p> <p>Гипоксия: при гипоксии и/или тахипноэ рассмотрите рентгенографию или компьютерную томографию. Дайте кислород через назальную канюлю с низким расходом (<math>\leq 6</math> л/мин) или продувку.</p> <p>Тоцилизумаб: Нет* (да, если у пациента есть сопутствующие заболевания<sup>†</sup>).</p> <p>Стероиды: Нет (следует рассмотреть, есть ли у пациента сопутствующие заболевания<sup>‡</sup>).</p>
3	<p>Лихорадка: как при 1-й степени.</p> <p>Гипотензия: требуется немедленная клиническая оценка и вмешательство. Следует назначить вазопрессор (норэпинефрин) с вазопрессином или без него, поскольку у большинства пациентов с СВЦ наблюдают периферическую вазодилатацию.</p> <p>Гипоксия: следует ввести кислород через назальную канюлю с высоким расходом (<math>&gt; 6</math> л/мин), лицевую маску, маску без дыхания или маску Вентури.</p> <p>Тоцилизумаб: Да<sup>†</sup>.</p> <p>Стероиды: рассмотреть<sup>‡</sup>.</p>
4	<p>Лихорадка: как при 1-й степени.</p> <p>Гипоксия: Положительное давление (например, CPAP, BiPAP,</p>

	интубация и искусственная вентиляция легких). Тоцилизумаб: Да†. Стероиды: Да‡.
--	--

\* Сначала рассмотрите возможность вмешательства в конкретных случаях. Например, пожилой пациент с длительной лихорадкой (> 72 ч) или очень высокой лихорадкой (> 40,5°C/104,9°F) может не перенести возникающую в результате синусовую тахикардию, это же может относиться также к более молодому пациенту, поэтому может быть показан тоцилизумаб.

† Тоцилизумаб (анти-IL-6R антитело) остается единственным препаратом первой линии антицитокиновой терапии, одобренным для СВЦ. При отсутствии улучшения симптомов в течение 6 ч, или если состояние пациента начинает ухудшаться после первоначального улучшения, следует ввести вторую дозу тоцилизумаба вместе с дозой кортикостероидов. Для пациентов, невосприимчивых к тоцилизумабу (3 введения), можно рассмотреть возможность дополнительной антицитокиновой терапии, такой как силтуксимаб (анти-IL-6R антитело) или анакинра (анти-IL-6R-1P антитело). Однако такое использование является полностью анекдотичным и, как таковое, полностью остается на усмотрение лечащего врача.

‡ Рассмотрите возможность применения дексаметазона вместо метилпреднизолона из-за улучшенного проникновения в ЦНС даже при отсутствии нейротоксичности, так как высокий уровень СВЦ коррелирует с риском одновременного или последующего синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Если наблюдается одновременно ICANS, следует отдать предпочтение дексаметазону.

Источник: (Varadarajan I. С соавт., Management of cytokine release syndrome. В кн.: Chimeric antigen receptor T-cell therapies for cancer (глава 5). Изд-во Elsevier, 2020).

#### Предупреждение и лечение синдрома лизиса опухоли (СЛО)

Для профилактического лечения синдрома лизиса опухоли субъекты получают гидратацию и средства, снижающие уровень мочевой кислоты, до введения элкоритамаба. При появлении признаков синдрома лизиса опухоли (СЛО) применяют поддерживающую терапию, включающую расбуриказу.

#### Руководство по изменению дозы и контролю безопасностью

Модификации дозы эпоритамаба не будет (см. фиг. 3 для исключений в группах увеличения дозы), хотя его можно оставить или отменить в зависимости от токсичности (и степени токсичности), которая развивается у субъектов во время их применения.

- 5           Изменения доз ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина, оксалиплатина и карбоплатина следует проводить в соответствии с инструкциями на соответствующих этикетках продуктов в ситуациях, которые отличаются от рекомендаций по изменению доз, приведенных ниже.

Ритуксимаб

- 10           Ритуксимаб должен быть отложен в связи с любой токсичностью 4-й степени или любым связанным с ритуксимабом, клинически значимым, неуправляемым нежелательным явлением 3-й степени. Ритуксимаб следует приостановить до тех пор, пока нежелательное явление не вернется к исходному уровню или полностью не разрешится.

15           DHAX/C

В табл. 8 описаны этапы снижения дозы R-DHAX/C.

Таблица 8. Этапы снижения дозы R-DHAX/C.

Событие	Цитарабин
Тяжелая нейтропения Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $<0,2 \times 10^9/\text{л}$	1 г/м <sup>2</sup> x 2
Тяжелая тромбоцитопения Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$	1 г/м <sup>2</sup> x 2
Сепсис, связанный с нейтропенией	0,5 г/м <sup>2</sup> x 1
Сывороточный креатинин 1,5-2,0 мг/мл 2,1-3,0 мг/мл	Поддерживать Поддерживать

- 20           Для снижения дозы оксалиплатина при невропатии (ухудшение по сравнению с исходным уровнем):

- Отсутствие снижения дозы при парестезии, длящейся от 1 до 6 дней после каждого введения.
  - Снизить дозу до 75 мг/м<sup>2</sup> в случае значительной парестезии (увеличение тяжести по сравнению с исходным уровнем), продолжающейся от 7 до 13 дней
- 25           после каждого введения. В случае аномальных результатов при неврологическом обследовании или если у субъекта наблюдают выраженную парестезию, продолжающуюся 14 дней и более, прием оксалиплатина следует прекратить до улучшения симптомов, а затем возобновить прием в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>. В случае

дизестезии глотки продолжительность инфузии оксалиплатина следует увеличить с 2 до 6 ч.

#### Анализ исследования

##### Демография и базовые оценки

5 Собирают демографические данные о субъектах, а также информацию, такую как дата постановки диагноза лимфомы, стадии Ann Arbor при постановке диагноза, включая конституциональные симптомы (симптомы В) и предшествующие доказательства положительности CD20. Также собирают историю болезни, информацию о предшествующих и сопутствующих  
10 лекарствах, сопутствующих процедурах и предшествующих противораковых терапиях и операциях (включая предшествующую противораковую терапию по НХЛ, такую как хирургия, лучевая терапия, химиолучевая терапия и схемы системного лечения).

##### Оценка эффективности

15 Подходящие субъекты имеют по крайней мере 1 измеримый участок заболевания (как указано в критериях включения) для оценки заболевания. Поддающиеся измерению участки лимфомы определяют как лимфатические узлы, массы лимфатических узлов или экстранодальные участки. Измерения определяют путем оценки изображения, при этом до 6 измеримых участков  
20 исследуют в качестве целевых поражений для каждого субъекта. Участки, не поддающиеся измерению, как определено выше, считают как оцениваемые на основании объективных признаков заболевания (т.е. рентгенографического изображения, медицинского осмотра или других процедур). Примеры поддающихся оценке заболеваний включают, например, поражение костного  
25 мозга, поражение костей, выпот или утолщение стенки кишечника.

##### Биопсия опухоли и костного мозга

Две свежие биопсии центральной опухоли берут до лечения эпоритамабом (в период скрининга) и 2 свежие биопсии центральной опухоли в начале 2-го цикла в 15-й день ( $\pm 1$  неделя) для всех субъектов с доступными опухолями.  
30 Архивная биопсия опухоли, взятая в течение 3 месяцев до включения в исследование, приемлема, если при скрининге невозможно взять свежую биопсию. Биопсия может представлять собой цельный лимфатический узел или пункционную биопсию. Биопсия опухоли должна быть зафиксирована

формалином и залита парафином (FFPE). Биопсию опухоли исследуют для оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) и поисковых биомаркеров.

#### Рентгенологические оценки

Сканирование методом ПЭТ-КТ с ФДГ (позитронно-эмиссионная томография с использованием радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы или КТ/МРТ и ПЭТ с ФДГ, если сканирование ПЭТ-КТ недоступно) выполняют во время скрининга. Для субъектов с ФДГ-положительными опухолями при скрининге все последующие оценки заболевания включают ПЭТ с ФДГ с использованием 5-балльной шкалы, описанной в Barrington с соавт. (*J Clin Oncol* 2014; 32:3048-3058; 1 балл: поглощение отсутствует; 2 балла: поглощение  $\leq$  средостения; 3 балла: обновление  $>$  средостения, но  $\leq$  печени; 4 балла: поглощение умеренно выше, чем в печени; 5 баллов: поглощение заметно выше чем в печени и/или новые поражения; оценка X: новые области обновления вряд ли связаны с лимфомой). Для субъектов с невидными или варьируемо авидными по ФДГ опухолями может быть выполнена КТ с в/в контрастированием шеи/грудной клетки/живота/таза/дополнительных известных поражений. Компонент КТ ПЭТ-КТ можно использовать вместо отдельной КТ/МРТ, если компонент КТ имеет такое же диагностическое качество, что и КТ с контрастным усилением, выполненное без ПЭТ. Напротив, если ПЭТ-КТ с контрастным усилением недоступна, выполняют отдельную диагностическую КТ/МРТ и стандартную ФДГ-ПЭТ. Субъектам с непереносимостью в/в контрастных веществ для КТ проводят КТ с пероральным контрастом.

МРТ можно использовать для оценки участков заболевания, которые не могут быть адекватно визуализированы с помощью КТ, или для пациентов, не переносящих контрастные вещества для КТ. В тех случаях, когда МРТ является предпочтительным методом визуализации, МРТ проводят при скрининге и при всех последующих оценках ответа.

#### Оценка костного мозга

Биопсию костного мозга (архивная или свежая) с аспиратом или без него берут при скрининге у всех пациентов для подтверждения поражения костного мозга лимфомой. Биопсия костного мозга, полученная в качестве рутинного начала исследования (SOC – Start Of Care), может быть использована, если она сделана за 42 дня до первой дозы элкоритамаба. При получении аспирата костного мозга определение поражения костного мозга можно подтвердить с

помощью жидкостной цитометрии. Биопсию костного мозга берут (1) при скрининге; (2) для субъектов с поражением костного мозга при скрининге, которые позже достигают ПО с помощью визуализации – оценка костного мозга включает морфологическое исследование и либо жидкостную цитометрию, либо иммуногистохимию (ИГХ), если это оправдано, для подтверждения наличия или отсутствия (полная ремиссия) лимфомы; (3) для субъектов с поражением костного мозга, документально подтвержденным при скрининге, которые позже достигают ПО с помощью визуализации — часть аспирата, собранного для подтверждения ПО, будет использоваться для оценки минимальной остаточной болезни (МОБ).

#### Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ)

МОБ оценивают путем отслеживания наличия ДНК, кодирующей рецептор В-клеток (BCR – B-cell receptor), специфически экспрессируемый раковыми клетками. Последовательность ДНК этого BCR идентифицируют с помощью биопсии опухоли, представленной при скрининге. После начала лечения образцы крови берут в фиксированные моменты времени и во время ПО, чтобы оценить, снижается ли количество раковой ДНК, как потенциальной меры (раннего) ответа и для оценки МОБ. В качестве анализа исследования, когда субъект достигает по метаболической/рентгенологической оценке ПО и у него во время скрининга задокументировано поражение костного мозга, часть аспирата, собранного для подтверждения ПО, используют для оценки МОБ.

#### Реакция на заболевание и оценка прогрессирующего заболевания

Реакцию на заболевание оценивают в соответствии с обоими критериями Lugano (оценивают в публикации Cheson с соавт., *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068; см., в частности, табл. 3) и LYRIC (табл. 9) для информирования решения о продолжении лечения.

Определения конечной точки следующие:

Частоту объективного ответа (ЧОО) определяют как долю субъектов, достигших частичного ответа (ЧО) или полного ответа (ПО) до начала последующей терапии.

Время до ответа (ВДО) определяют среди респондеров как время между первой дозой (с 1-го дня 1-го цикла) эпоритамаба и начального фиксирования ЧО или ПО.

Продолжительность ответа определяют среди респондентов как время от первоначального фиксирования ЧО или ПО до даты прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

5 Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определяют как время от даты первого введения дозы (с 1-го дня 1-го цикла) эпоритамаба до даты прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

Общую выживаемость (ОВ) определяют как время от даты первого введения дозы (с 1-го дня 1-го цикла) эпоритамаба до даты смерти.

10 Время до следующей антилимфомной терапии (ВСАТ) определяют как количество дней от 1-го дня 1-го цикла до первого задокументированного проведения последующей антилимфомной терапии.

15 Частоту отрицательных результатов минимальной остаточной болезни (МОБ) определяют как долю субъектов по меньшей мере с 1 неопределяемым результатом МОБ в соответствии с определенным порогом до начала последующей терапии.

Критерии Lugano (см., например, Cheson с соавт., *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068, для определений полного ответа, частичного ответа, отсутствия ответа/стабильного заболевания и прогрессирующего заболевания)

20 (а) *Целевые и нецелевые поражения*

Целевые поражения для критериев Lugano включают до 6 крупнейших доминантных узлов, узловых образований или других лимфоматозных поражений, которые можно измерить по двум диаметрам и которые обнаруживаются в разных областях тела, репрезентативных для общего бремени заболевания субъекта, включая медиастинальное и забрюшинное заболевание, где это применимо. На исходном уровне поддающийся измерению узел имеет наибольшую длину >15 мм (LDi – наибольший диаметр). Поддающееся измерению экстранодальное заболевание может быть включено в шесть репрезентативных поражений-мишеней. На исходном уровне поддающиеся измерению экстранодальные поражения должны быть >10 мм в LDi.

30 Все другие поражения (в том числе узловые, экстранодальные и поддающиеся оценке) могут рассматриваться как нецелевые поражения (например, кожные, желудочно-кишечные, кости, селезенка, печень, почки, плевральный или перикардиальный выпот, асцит, кости, костный мозг).

*(б) Раздельные поражения и слитые поражения*

Поражения могут разделяться или сливаться со временем. В случае расщепленных поражений индивидуальное произведение перпендикулярных диаметров (ППД) узлов должно быть суммировано, чтобы представить ППД расщепленного поражения; этот ППД добавляется к сумме ППД оставшихся поражений для измерения ответа. Если происходит последующий рост любого или всех этих дискретных узлов, для определения прогрессирования используется надир каждого отдельного узла. В случае сливных поражений, ППД сливающегося образования следует сравнивать с суммой ППД отдельных узлов, при этом увеличение ППД более чем на 50% сливного образования по сравнению с суммой отдельных узлов необходимо для указания на прогрессирование заболевания (ПЗ). LD<sub>i</sub> и наименьший диаметр (SD<sub>i</sub> – smallest diameter) больше не нужны для определения прогрессирования.

LYRIC

Клинические исследования показывают, что иммунотерапия рака может привести к раннему очевидному рентгенологическому прогрессированию (включая появление новых поражений) с последующим отсроченным ответом. Поскольку это первоначальное увеличение размера опухоли может быть вызвано инфильтрацией иммунных клеток в условиях Т-клеточного ответа, это прогрессирование может не свидетельствовать об истинном прогрессировании заболевания и поэтому называется «псевдопрогрессированием» (Wolchok с соавт., *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-7420).

Текущие критерии оценки ответа Lugano (Cheson с соавт., *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068) не принимают во внимание псевдопрогрессирование, и существует значительный риск преждевременного прекращения приема потенциально эффективного иммуномодулирующего препарата после наблюдения атипичного ответа. Атипичные ответы характеризуются либо ранним прогрессированием существующих поражений с последующим ответом, либо развитием новых поражений со сморщиванием опухоли в другом месте или без него.

LYRIC – это модификация критериев оценки Lugano, которая была адаптирована для иммунотерапии и вводит новую категорию смягчающего ответа: обозначение «неопределенный ответ» (НО) (Cheson с соавт., *Blood* 2016;128:2489-2496). Обозначение «НО» введено для потенциальной

идентификации случаев «атипичного ответа» до тех пор, пока не будет подтверждено как обострение/псевдопрогрессирование или истинное прогрессирование заболевания (ПЗ) либо биопсией, либо последующей визуализацией.

5 Субъекта, у которого обнаруживают ПЗ в соответствии с критериями/классификацией Lugano, считают имеющим неопределенный ответ (НО) в 1 или более из 3 следующих обстоятельств:

10 НО (1): Увеличение общей опухолевой массы (по оценке произведения диаметров [ОПД]) на  $\geq 50\%$  до 6 поражений-мишеней в течение первых 12 недель терапии без клинического ухудшения.

15 НО (2): Появление новых поражений или рост одного или нескольких существующих поражений  $\geq 50\%$  в любое время во время лечения; происходящие в контексте отсутствия общего прогрессирования (увеличение СПД  $< 50\%$ ) общей опухолевой массы, измеряемой по сумме произведений диаметров (СПД) до 6 очагов в любое время во время лечения.

НО(3): Увеличение потребления ФДГ одним или несколькими повреждениями без увеличения контаминации, выраженной в увеличении размера или числа повреждений.

20 Возможно, что в один момент времени субъект может соответствовать критериям как для НО(1), так и для НО(2) и НО(3): например, может быть новое поражение, связанное с ФДГ, при отсутствии общего прогрессирования (НО[2]), и, в то же время, увеличение поглощения ФДГ отдельным очагом (НО[3]). В таких случаях назначение НО(1) или НО(2) должно иметь приоритет (например, НО[2] в приведенном выше примере).

Таблица 8. LYRIC

LYRIC	Полный ответ (ПО)	Частичный ответ (ЧО)	Стабилизация заболевания (СЗ)	Прогрессирование заболевания (ПЗ)	
	То же, что и классификация Lugano	То же, что и классификация Lugano	То же, что и классификация Lugano		То же, что и классификация Lugano, но со следующими исключениями: Категории неопределенного ответа (НО): НО (1): повышение на $\geq 50\%$ в сумме произведений диаметров (СПД) в первые 12 недель терапии НО (2): повышение на $< 50\%$ в СПД с а) Новые повреждения (повреждение), или б) повышение $\geq 50\%$ одного повреждения или набор повреждений в любое время лечения НО (3): повышение потребления ФДГ без увеличения контаминации без сопутствующего увеличения размера поражения, отвечающего критериям ПЗ

Клинические оценки безопасности

5 Субъекты, классифицированные как имеющие любой из типов НО, получают повторную визуализацию через дополнительные 12 недель (или раньше, если это клинически показано). В это время ответ следует оценить повторно, и следует считать, что у субъекта действительно ПЗ на основании следующего:

10 Последующий НО(1): В случае НО(1) следует провести сравнение между первым НО(1) и текущим СПД. НО(1) станет ПЗ, если: (а) СПД увеличивается на  $\geq 10\%$  от первого НО1 И (б) увеличение  $\geq 5$  мм (в любом измерении) у  $\geq 1$  поражения для поражений  $\leq 2$  см и  $\geq 10$  мм для поражений  $> 2$  см, чтобы соответствовать критериям Lugano.

15 Последующая НО(2): В случае НО(2) новое или растущее поражение(я) добавляется к целевому поражению(ям), до общего количества не более 6 поражений. НО(2) станет ПЗ, если: (а)  $\geq 50\%$  увеличение в СПД (новый определенный набор целевых поражений) от надирного значения.

Последующая НО(3): НОР(3) станет ПЗ, если поражение с повышенным поглощением ФДГ также показывает увеличение размера.

Клинические оценки безопасности

Безопасность оценивают путем измерения нежелательных явлений, результатов лабораторных анализов, ЭКГ, измерений основных показателей жизнедеятельности, результатов физикального обследования и состояния работоспособности по шкале ECOG. Также оценивают синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (например, как описано Lee с соавт., *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638), конституциональные симптомы (симптомы В), реакцию вспышки опухоли и выживаемость.

10 Результаты, о которых сообщают пациенты

Исходы лечения, сообщаемые пациентами, оценивают с использованием опросника FACT-Lym, связанного с оценкой здоровья и качества жизни (QOL – quality of life), который применяют для пациентов с лимфомой.

Предварительные результаты

15 По состоянию на 8 сентября 2021 г. дозировку получили 22 пациента. Фаза повышения дозировки 48 мг была начата 28 июня 2021 г. В фазе повышения дозы наблюдали 4 респондеров и 0 респондеров в фазе расширения. Наиболее частыми связанными побочными явлениями были тромбоцитопения и СВЦ. Все СВЦ относились к степени 1/2. Сообщают об одном эпизоде синдрома  
20 нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) 1 степени, когда пациент выздоровел. Эти данные являются предварительными и непроверенными, а недостоверные данные и данные ответов не были полностью зафиксированы на месте.

25 Таблица 10. Описание последовательностей

SEQ ID:	Обозначение	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	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQM NNLKTEDTAMYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS
7	huCD3 VL1	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCBIQTGAVTTSNYANWVQQTPG QAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESI YFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL
8	VH CD20 – 7D8	GFTFHLYA

SEQ ID:	Обозначение	Последовательность
	CDR1	
9	VH CD20 – 7D8 CDR2	ISWNSGTI
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	EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFH <del>Y</del> AMHWVRQAPG KGLEWVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDN <del>AKNSLYLQ</del> MNS LRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYYGMDVWGQGT <del>TVTVSS</del>
14	VL CD20 – 7D8	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPITFGQGRLEIK
15	IgG1 константная область тяжелой цепи – WT (положения аминокислот 118-447 соответствуют нумерации ЕС) <i>CH3-область показана курсивом</i>	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
16	IgG1-LFLEDA константная область тяжелой цепи (положения аминокислот 118-447 соответствуют нумерации ЕС)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
17	IgG1 F405L (положения аминокислот 118-447 соответствуют нумерации ЕС)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYKSLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	IgG1-K409R (положения аминокислот 118-447 соответствуют нумерации ЕС)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
19	IgG1 -LFLEDA- F405L (FEAL) (положения аминокислот 118-447 соответствуют нумерации ЕС)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYKSLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID:	Обозначение	Последовательность
20	IgG1 -LFLEDA-K409R (FEAR) (положения аминокислот 118-447 соответствуют нумерации ЕС)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVV <u>A</u> VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS <u>R</u> LTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
21	CH3-область IgG1	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
22	Константная область LC ламбда человека	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKS <hr/> SHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
23	Константная область LC каппа человека	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
24	huCD3-LFLEDA-huCD3-LFLEDA-F405L (FEAL) тяжелая цепь	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQM NNLKTEDTAMYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVV <u>A</u> VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF <u>L</u> LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
25	huCD3 VL+CL легкая цепь	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCTBIQSTGAVTTSNYANWVQQT QAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESI YFCALWYSNLWVFGGKTLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN KYAASSYLSTPEQWKS <hr/> SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
26	CD20-7D8-LFLEDA-K409R (FEAR) тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFHDIYAMHWVRQAPG KGLEWVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN LRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVV <u>A</u> VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS <u>R</u> LTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
27	CD20 – 7D8 VL+CL легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
28	CD3 (эпсилон) человека	MQSGTHWRVVLGCLLSVGVWGQDGNEMGGITQTPYKVSISG TTVILTCQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKE FSELEQSGYYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDM SVATIVIVDICITGLLLLLVYYWVSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR QRGQNKERPPPVPNPDIYEPYIRKQQRDLYSGLNQRR
29	CD20 человека	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPAMQSGPKPLFRMSSLVGPQSF FMRESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLMIPAGIYAPICVTVWYPL WGGIMYIISGSLAATEKNSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMI LSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPS

SEQ ID:	Обозначение	Последовательность
		<b>TQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKS</b> <b>NIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEE</b> <b>EETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP</b>

Выделены жирным шрифтом и подчеркнуты FE; A; L и R, соответствующие положениям 234 и 235; 265; 405 и 409 по нумерации ЕС. В переменных областях подчеркнуты указанные CDR-области, которые были аннотированы в соответствии с определениями IMGT.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ) у человека, включающий введение субъекту биспецифического антитела и эффективного количества (а) ритуксимаба, (б) дексаметазона, (в) цитарабина и (г) оксалиплатина/карбоплатина, где биспецифическое антитело содержит:

(i) первое связывающее плечо, содержащее первую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD3ε (эпсилон) человека и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), причем VH-область содержит CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности, 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, содержащее вторую антигенсвязывающую область, которая связывается с CD20 человека и содержит VH-область и VL-область, причем 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 где ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами.

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 любому из п.п. 1-3, в котором субъекту планируют провести трансплантацию аутологичных стволовых клеток (TACK).

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

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

5 7. Способ по п.п. 5 или 6, в котором после еженедельного введения, если высокодозовую терапия (ВДТ) для ТАСК не проводят после четвертого 21-дневного цикла, тогда биспецифическое антитело вводят один раз каждые две недели (введение раз в две недели) в виде монотерапии 28-дневными циклами до осуществления ТАСК.

10 8. Способ по п. 7, в котором введение раз в две недели проводят до тех пор, пока не будет выполнена ТАСК, или в течение пяти 28-дневных циклов, в зависимости от того, что наступит раньше.

15 9. Способ по п. 8, в котором если после пяти 28-дневных циклов введения раз в две недели ТАСК не проводят, то затем биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели в 28-дневных циклах.

20 10. Способ по п. 9, в котором осуществляют введение один раз каждые четыре недели до осуществления ТАСК.

11. Способ по любому из п.п. 5-10, в котором перед еженедельным введением 24 мг или 48 мг начальную дозу биспецифического антитела вводят в 1-м цикле 21-дневных циклов.

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

13. Способ по п. 11 или 12, в котором начальная доза составляет 0,16 мг.

30 14. Способ по любому из п.п. 11-13, в котором после введения начальной дозы и перед введением первой еженедельной дозы 24 мг или 48 мг вводят промежуточную дозу биспецифического антитела.

15. Способ по п. 14, в котором начальную дозу вводят в 1-й день, а промежуточную дозу вводят в 8-й день перед первой еженедельной дозой 24 мг или 48 мг на 15-й день 1-го цикла.

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

17. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-16, в котором ритуксимаб вводят один раз каждые три недели.

10 18. Способ по п. 17, в котором введение ритуксимаба осуществляют один раз в три недели на протяжении трех 21-дневных циклов.

15 19. Способ по любому из п.п. 1-18, в котором ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>.

20 20. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-19, в котором дексаметазон вводят один раз в день с 1-го по 4-й день 21-дневных циклов.

20 21. Способ по п. 20, в котором дексаметазон вводят на протяжении трех 21-дневных циклов.

25 22. Способ по любому из п.п. 1-21, в котором дексаметазон вводят в дозе 40 мг/день.

23. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-22, в котором цитарабин вводят дважды каждые три недели.

30 24. Способ по п. 23, в котором введение цитарабина дважды каждые три недели осуществляют в течение трех 21-дневных циклов.

25. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-24, в котором цитарабин вводят в дозе 2 г/м<sup>2</sup>.

26. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-25, в котором цитарабин вводят в общей сложности дважды на протяжении с 1-го по 3-й день 21-дневного цикла.

27. Способ по п. 26, в котором второе введение цитарабина проводят через 5 12 часов после начала первого введения цитарабина.

28. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-27, в котором оксалиплатин вводят один раз каждые три недели.

10 29. Способ по п. 28, в котором введение оксалиплатина один раз каждые три недели осуществляют на протяжении трех 21-дневных циклов.

30. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-29, в котором оксалиплатин вводят в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$ .

15 31. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-27, в котором карбоплатин вводят один раз каждые три недели.

20 32. Способ по п. 31, в котором введение карбоплатина один раз в три недели осуществляют на протяжении трех 21-дневных циклов.

33. Способ по любому из п.п. 1-6, 11-27, 31 и 32, в котором карбоплатин вводят в дозе  $AUC = 5 \text{ мг/мл/мин}$  согласно формуле Калверта.

25 34. Способ по любому из п.п. 1-6 и 11-33, в котором ритуксимаб, дексаметазон и оксалиплатин/карбоплатин, а также биспецифическое антитело, вводят в один день.

30 35. Способ по п. 34, в котором цитарабин вводят на следующий день после введения ритуксимаба, дексаметазона, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела.

36. Способ по любому из п.п. 1-35, в котором схема дозирования ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина, оксалиплатина/карбоплатина и биспецифического антитела показана в табл. 2.

5 37. Способ по любому из п.п. 1, 2, 4-6 и 11-36, в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 24 мг вводят в 15-й день; и

10 (ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 24 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й день;

(б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

15 (г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(д) дексаметазон вводят в 21-дневных циклах с 1-го по 4-й дни в циклах с 1-го по 3-й.

20 38. Способ по любому из п.п. 1, 3-6 и 11-36, в котором:

(а) биспецифическое антитело вводят 21-дневными циклами следующим образом:

(i) в 1-м цикле начальную дозу 0,16 мг вводят в 1-й день, промежуточную дозу 0,8 мг вводят в 8-й день и дозу 48 мг вводят в 15-й день; и

25 (ii) в циклах со 2-го по 4-й дозу 48 мг вводят в 1-й, 8-й и 15-й день;

(б) ритуксимаб вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

(в) оксалиплатин/карбоплатин вводят в 21-дневных циклах в 1-й день в циклах с 1-го по 3-й;

30 (г) цитарабин вводят 21-дневными циклами в 1-й день, или в 1-й и 2-й дни, или во 2-й день, или во 2-й и 3-й дни в циклах с 1-го по 3-й; и

(д) дексаметазон вводят в 21-дневных циклах с 1-го по 4-й дни в циклах с 1-го по 3-й.

39. Способ по п.п. 37 или 38, в котором биспецифическое антитело вводят один раз каждые две недели в 28-дневных циклах с 5-го по 9-й цикл или до момента проведения ТАСК, в зависимости от того, что наступит раньше.

5 40. Способ по п. 39, в котором если ТАСК не выполняют к концу 9-го цикла, биспецифическое антитело вводят один раз каждые четыре недели в 28-дневных циклах с 10-го цикла до момента проведения ТАСК.

10 41. Способ по любому из п.п. 1-40, в котором биспецифическое антитело вводят подкожно.

42. Способ по любому из п.п. 1-41, в котором ритуксимаб вводят внутривенно.

15 43. Способ по любому из п.п. 1-42, в котором дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

44. Способ по любому из п.п. 1-43, в котором цитарабин вводят внутривенно.

20 45. Способ по любому из п.п. 1-44, в котором оксалиплатин вводят внутривенно.

25 46. Способ по любому из п.п. 1-45, в котором карбоплатин вводят внутривенно.

47. Способ по любому из п.п. 1-46, в котором ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят последовательно.

30 48. Способ по любому из п.п. 1-47, в котором первым вводят дексаметазон, вторым вводят ритуксимаб, третьим вводят оксалиплатин/карбоплатин, четвертым вводят биспецифические антитела и последним вводят цитарабин.

49. Способ по п. 48, в котором дексаметазон, ритуксимаб, оксалиплатин/карбоплатин и биспецифическое антитело вводят в один день, а цитарабин вводят на следующий день.

5 50. Способ по любому из п.п. 1-49, в котором ДКВКЛ характеризуется двумя или тремя воздействиями ДКВКЛ.

51. Способ по любому из п.п. 1-49, в котором ДКВКЛ является фолликулярной лимфомой степени 3В.

10

52. Способ по любому из п.п. 1-51, в котором у субъекта случился рецидив после, по крайней мере, одной предшествующей терапии.

15

53. Способ по любому из п.п. 1-52, в котором субъект невосприимчив по крайней мере к одному предшествующему лечению.

54. Способ по любому из п.п. 1-53, в котором:

20

(i) первая антигенсвязывающая область биспецифического антитела содержит VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, указанные 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, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно, и VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11, последовательности DAS и SEQ ID NO: 12 соответственно.

30

55. Способ по любому из п.п. 1-54, 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.

56. Способ по любому из п.п. 1-55, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела получено из гуманизированного антитела, предпочтительно из полноразмерного антитела IgG1, $\lambda$  (лямбда).

57. Способ по п. 56, в котором первое связывающее плечо биспецифического антитела содержит константную область легкой цепи  $\lambda$ , содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22.

58. Способ по любому из п.п. 1-57, в котором второе связывающее плечо биспецифического антитела происходит от антитела человека, предпочтительно от полноразмерного антитела IgG1, $\kappa$  (каппа).

59. Способ по п. 58, в котором второе связывающее плечо содержит константную область легкой цепи  $\kappa$ , содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23.

60. Способ по любому из п.п. 1-59, в котором биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело с константной областью IgG1 человека.

61. Способ по любому из п.п. 1-60, в котором биспецифическое антитело содержит инертную Fc-область.

62. Способ по любому из п.п. 1-61, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем как в первой, так и во второй тяжелых цепях аминокислоты находятся в положениях,

соответствующих положениям L234, L235 и D265 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, и представляют собой F, E и A, соответственно.

5           63. Способ по любому из п.п. 1-62, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и где  
10 во второй тяжелой цепи, аминокислота в положении, соответствующем K409, в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15 представляет собой R, или наоборот.

64. Способ по любому из п.п. 1-63, в котором биспецифическое антитело содержит первую тяжелую цепь и вторую тяжелую цепь, причем

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

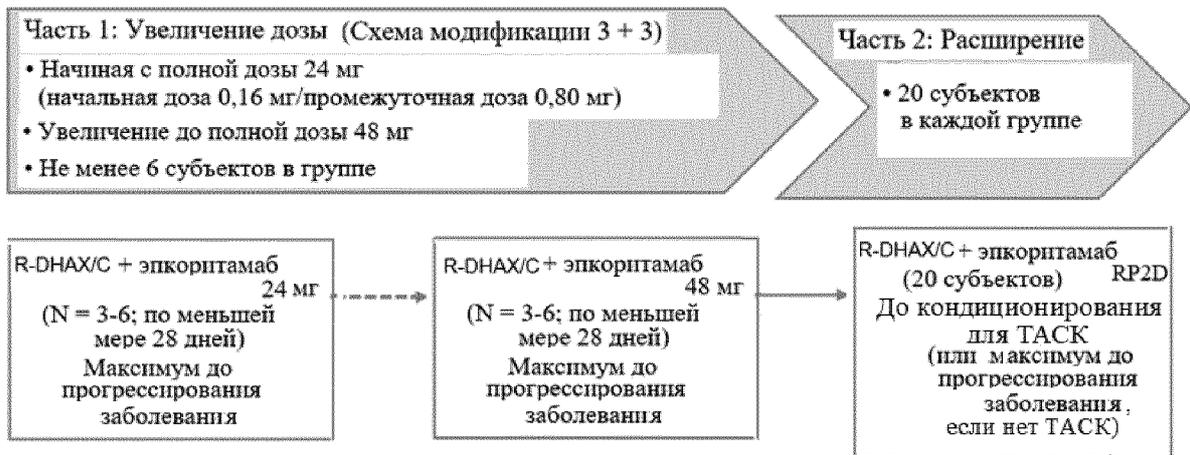
20           (ii) в первой тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем F405 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой L, и во второй тяжелой цепи аминокислота в положении, соответствующем до K409 в константной области тяжелой цепи IgG1 человека SEQ ID NO: 15, представляет собой R или наоборот.

25           65. Способ по п. 64, в котором биспецифическое антитело содержит константные области тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 19 и 20.

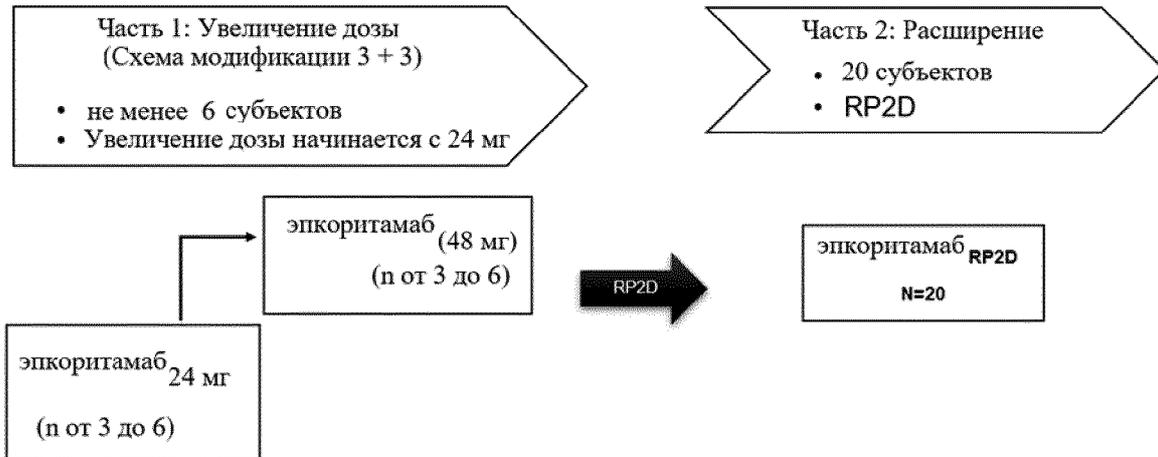
30           66. Способ по любому из п.п. 1-65, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и тяжелую цепь и легкую цепь, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно.

67. Способ по любому из п.п. 1-66, в котором биспецифическое антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, состоящие из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 24 и 25, соответственно, и тяжелую цепь и легкую цепь, состоящие из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26 и 27, соответственно.

68. Способ по любому из п.п. 1-67, в котором биспецифическим антителом является эпоритамаб или его биоаналог.



Фигура 1.



Фигура 2.