

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390873 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.26

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.16

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)  
C07K 16/46 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

(31) 63/079,294; 63/116,549; 63/187,888

(32) 2020.09.16; 2020.11.20; 2021.05.12

(33) US

(86) PCT/EP2021/075523

(87) WO 2022/058445 2022.03.24

(71) Заявитель:  
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

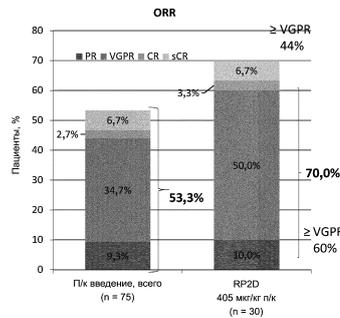
(72) Изобретатель:

Гиргис Сюзетта, Голдберг Дженна,  
Хилдер Брэнди, Ма Сюэвэнь, Расселл  
Джеффри, Верона Ралука, Ян Шии,  
Пилларисетти Кодандарам (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) Описаны способы лечения гематологической злокачественной опухоли с использованием биспецифического антитела к GPRC5DхCD3. Гематологическая злокачественная опухоль может представлять собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому, а биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 может представлять собой талкетемаб.



A1

202390873

202390873

A1



нагрузкой плазматических клеток и генетическими аберрациями, такими как делеция Rb-1 (Atamaniuk J A *et al.*, *Eur J Clin Invest*, 42(9) 953-960; 2012).

Множественная миелома (ММ) представляет собой вторую по распространенности гематологическую злокачественную опухоль и составляет 2% от всех случаев смерти от рака. ММ представляет собой гетерогенное заболевание и вызывается чаще всего транслокациями хромосом, среди прочего, t(11;14),t(4;14),t(8;14), del(13),del(17) (Drach *et al.*, *Blood*. 1998;92(3):802-809, Gertz *et al.*, *Blood*. 2005;106(8).2837-2840; Facon *et al.*, *Blood*. 2001;97(6): 1566-1571). У пациентов с ММ могут возникать различные связанные с заболеванием симптомы по причине инфильтрации костного мозга, деструкции кости, почечной недостаточности, иммунодефицита и психологического давления в связи с диагнозом рака. На основании данных людей, у которых в промежутке с 2009 по 2015 гг. была диагностирована ММ, 5-летняя относительная вероятность выживания для больных ММ составляла приблизительно 51%. Это подчеркивает, что ММ является сложным для лечения заболеванием, для которого имеющихся на сегодня вариантов лечения недостаточно.

Рецидивирующая и рефрактерная ММ представляет собой конкретную неудовлетворенную медицинскую потребность. Пациенты с рецидивирующим и рефрактерным заболеванием определены как те, у которых наблюдается незначительный ответ или которые затем лучше прогрессируют при терапии или которые испытывают прогрессирование в течение 60 суток с момента их последней терапии. Пациенты, которые прогрессируют после приема как иммуномодулирующего лекарственного средства, так и ингибитора протеасом, имеют ограниченные варианты. Пациенты, ранее проходившие интенсивное лечение, часто имеют ослабленную иммунную систему, что может приводить к другим болезненным состояниям, таким как условно-патогенные инфекции и состояния токсичности (например, миелосупрессия, периферическая нейропатия, тромбоз глубоких вен), которые сохраняются после предшествующего лечения. Кроме того, пациенты с прогрессирующей множественной миеломой часто являются пожилыми и подвержены влиянию серьезных связанных с лечением нежелательных явлений (ТЕАЕ) при постоянном воздействии этих терапий. После этого стандартные доступные терапии (такие как ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие лекарственные средства и моноклональные антитела) были исчерпаны, стандартная терапия отсутствует. Для ситуаций с такими

высокоустойчивыми к лечению заболеваниями в США лицензированы селинексор, BLENREP (белантамаба мафодотин-blmf), недавно одобренный мелфуфен (мелфалан флуфенамид), вводимый в комбинации с дексаметазоном, а также недавно одобренный иде-цел (идекабтаген вицелейцел, ранее называвшийся bb2121). Оставшиеся варианты для этих пациентов представляют собой либо участие в клиническом исследовании, либо пациентам может быть предложено повторное лечение с применением режима предшествующего лечения (если это допускается профилем токсичности для повторного лечения). Но часто при отсутствии других вариантов лечения им предоставляется паллиативное лечение только для смягчения связанных с заболеванием симптомов. У пожилых людей, для которых трансплантация стволовых клеток часто не является целесообразным решением, и у пациентов с рефрактерным заболеванием, для которых уже были использованы все существующие терапии, медианная общая выживаемость составляет лишь от 8 до 9 месяцев (Kumar et al., *Leukemia*, 2012, 26:149-157; Usmani et al., *Oncologist*, 2016, 21:1355-1361). Для пациентов с заболеванием, которое является рефрактерным к обычно вводимым протеасомным ингибиторам и иммуномодулирующим препаратам, медианная общая выживаемость снижается до всего 5 месяцев (Usmani et al., 2016).

Таким образом, сохраняется неудовлетворенная медицинская потребность в разработке вариантов лечения для пациентов с ММ, в частности тех, у кого наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующими противораковыми терапиями.

### **ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В одном общем аспекте в настоящем документе предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, такой как множественная миелома, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 или его антигенсвязывающего фрагмента, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями.

В одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 4, HCDR2 с SEQ ID NO: 5, HCDR3 с SEQ ID NO: 6, LCDR1 с SEQ ID NO: 7, LCDR2 с SEQ ID

NO: 8 и LCDR3 с SEQ ID NO: 9, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 14, HCDR2 с SEQ ID NO: 15, HCDR3 с SEQ ID NO: 16, LCDR1 с SEQ ID NO: 17, LCDR2 с SEQ ID NO: 18 и LCDR3 с SEQ ID NO: 19.

5 В дополнительном варианте осуществления способа заявки GPRC5D-  
связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH),  
имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 10, и вариабельную  
область легкой цепи (VL), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ  
ID NO: 11, а CD3-связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную  
последовательность с SEQ ID NO: 20, и VL, имеющую аминокислотную  
10 последовательность с SEQ ID NO: 21.

В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое  
антитело к GPRC5DxCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит  
фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в первой тяжелой цепи  
(HC1), а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 во второй  
15 тяжелой цепи (HC2).

В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое  
антитело к GPRC5DxCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228,  
аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

20 В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое  
антитело к GPRC5DxCD3 содержит HC1, имеющую аминокислотную  
последовательность с SEQ ID NO: 12, первую легкую цепь (LC1), имеющую  
аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 13, и HC2, имеющую  
аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 22, и вторую легкую цепь  
(LC2), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 23.

25 В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое  
антитело к GPRC5DxCD3 представляет собой талкетамаб.

В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое  
антитело к GPRC5DxCD3 вводят внутривенно или подкожно в дозе от около  
0,2 мкг/кг до около 1200 мкг/кг.

30 В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое  
антитело к GPRC5DxCD3 вводят внутривенно в дозе от около 0,2 мкг/кг до около  
500 мкг/кг, предпочтительно от около 1 мкг/кг до около 300 мкг/кг, наиболее  
предпочтительно от около 10 мкг/кг до около 200 мкг/кг, например около 10, 20,  
30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мкг/кг

или любое промежуточное значение. Доза может вводиться ежемесячно, раз в три недели (т. е. одна доза каждые три недели), раз в две недели (т. е. одна доза каждые две недели), еженедельно, дважды в неделю (т. е. две дозы каждую неделю).

В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят подкожно в дозе от около 0,5 мкг/кг до около 2400 мкг/кг, от около 0,5 мкг/кг до около 1200 мкг/кг, или от около 1 мкг/кг до около 100 мкг/кг, или от около 10 мкг/кг до около 800 мкг/кг, например около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 405, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200 мкг/кг или любое промежуточное значение. Дозу можно вводить ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно или дважды в неделю. В некоторых вариантах биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят подкожно в дозе от около 10 мкг/кг до около 1000 мкг/кг еженедельно, например однократно в дозе около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 405, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 900, 950, 1000 мкг/кг еженедельно. В некоторых вариантах биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят подкожно в дозе от около 100 мкг/кг до около 2400 мкг/кг раз в две недели, например однократно в дозе около 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 405, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, или 2400 мкг/кг, или любой промежуточной дозе раз в две недели.

В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят в течение времени, достаточного для достижения полного ответа, строго полного ответа, очень хорошего частичного ответа, частичного ответа, минимального ответа или стабильного статуса заболевания, и его можно продолжать до прогрессирования заболевания или отсутствия пользы для пациента.

В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят подкожно для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD), предпочтительно негативный статус MRD определяется как менее чем одна опухолевая клетка на  $10^6$  клеток костного мозга по результатам определения посредством секвенирования нового поколения (NGS), или общей доли ответов по меньшей мере 20%, например по меньшей мере 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% или любого промежуточного значения.

В еще одном варианте осуществления способа заявки биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят нуждающемуся в этом субъекту для получения уровня воздействия биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 со средним значением в стационарном состоянии  $C_{max}$  от 10 до 25 000 нг/мл, например от 100 до 20 000 нг/мл или 1000–10 000 нг/мл, и средним значением в стационарном состоянии  $AUC_{0-14d}$  от 1000 до 1 500 000 нг ч/мл, например от 5000 до 1 000 000 нг ч/мл или от 10 000 до 1 000 000 нг ч/мл.

В еще одном варианте осуществления способа заявки предшествующая противораковая терапия выбрана из группы, состоящей из талидомида, леналидомида, помалидомида, бортезомиба, иксазомиба, карфилзомиба, панобиностата, памидроната, золедроновой кислоты, даратумумаба, элутузумаба, мельфалана, селинекса, белантамаба мафодотина-blmf, венетоклакса, CC-92480 (агент CELMoD (модулятор цереблон E3 лигазы)), терапий CAR-T-клетками, других нацеленных на ВСМА терапий, других нацеленных на CD38 терапий и комбинаций двух или более из них. В одном варианте осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями. Например, у субъекта может наблюдаться рецидив или рефрактерность к лечению 2–20 предшествующими противораковыми терапиями, например по меньшей мере двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью или более предшествующими противораковыми терапиями.

В еще одном варианте осуществления способа заявки субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект болен рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой или имеет непереносимость к стандартным терапиям. Субъект мог ранее получать терапию, направленную на антиген созревания В-клеток (ВСМА). В еще одном варианте осуществления способа заявки способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных противораковых терапевтических средств.

В еще одном варианте осуществления способа заявки одно или более дополнительных противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантатов аутологичных стволовых клеток (ASCT), облучения, хирургического вмешательства, химиотерапевтических агентов, терапий CAR-T-клетками, клеточных терапий, иммуномодулирующих агентов, нацеленных на рак терапий и комбинаций двух или более из них

В еще одном варианте осуществления любого из вышеупомянутых способов одно или более дополнительных противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из селинексора, белантамаба мафодотина-blmf, изатуксимаба, венетоклакса, леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элутузумаба, иксазомиба, мельфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида, гидроксидаунорубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, нилотиниба, босутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба, данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевины, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозид-б-тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, б-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты и комбинаций двух или более из них.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Предшествующее краткое изложение, а также последующее подробное описание изобретения станут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми графическими материалами. Необходимо понимать, что изобретение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

**На Фиг.1А** показан в виде схемы пример потенциальных повышений дозы.

**На Фиг. 1Б** показан план исследования для исследования фазы 1 с общим количеством 184 пациентов, которое включает в себя исследование с повышением дозы с еженедельным (1 р/нед) подкожным введением (п/к) 5–800 мкг/кг талкетамаба или с внутривенным введением (в/в) 0,3–180 мкг/кг талкетамаба с постепенным повышением дозы или без него, причем постепенное повышение дозы включало 1–3 ступенчатых наращивания дозы, вводимых пациентам в течение 1 недели до полной дозы, например 405 мкг/кг талкетамаба вводили п/к со ступенчатым наращиванием доз в 10 и 60 мкг/кг в течение 1 недели до введения полной дозы.

**На Фиг.2А** представлен график, показывающий средний фармакокинетический (ФК) профиль после первого лечения с в/в дозой 60 мкг/кг ( $n = 5$ ) и п/к дозой 405 мкг/кг ( $n = 8$ ), а **на Фиг. 2Б** представлен график, показывающий средний ФК профиль после первой п/к дозы 405 мкг/кг с увеличенным числом тестируемых пациентов ( $n = 18$ ), причем значения  $EC_{90}$  взяты из анализа цитотоксичности *ex vivo* с использованием моноклеарных клеток костного мозга, полученных от

пациентов с множественной миеломой ( $n = 6$ ) ( $EC_{90}$ , концентрация талкетамаба при 90% максимального эффекта; макс. — максимум; мин. — минимум;

**На Фиг. 3А** представлен график, показывающий индукцию рецептора интерлейкина-2, субъединица альфа ( $IL2R\alpha$ ) при п/к дозировании с датой завершения сбора данных для анализа 24 окт. 2020 г., а **на Фиг. 3Б** представлен график, показывающий индукцию белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1)+ Т клеток при п/к дозировании с датой завершения сбора данных для анализа 18 апреля 2021 г.

**На Фиг. 4** представлена гистограмма, показывающая общую долю ответов для п/к доз (CR — полный ответ; ORR — общая доля ответов; PR — частичный ответ; sCR — строгий полный ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ).

**На Фиг. 5А** представлен график, показывающий продолжительность ответа для в/в доз с датой завершения сбора данных для анализа 24 окт. 2020 г, **на Фиг. 5Б** представлен график, показывающий продолжительность ответа для п/к доз в диапазоне от 45 до 800 мкг/кг с датой завершения сбора данных для анализа 18 апреля 2021 г., **на Фиг.5В** представлен график, показывающий продолжительность ответа для п/к при 405 мкг/кг еженедельно, а **на Фиг. 5Г** представлен график, показывающий продолжительность ответа для п/к дозирования при 800 мкг/кг раз в две недели (MR — минимальный ответ; SD — стабильное заболевание; PD — прогрессирующее заболевание).

**На Фиг. 6А и 6Б** представлены графики, показывающие профиль экспрессии GPRC5D на клеточной поверхности. Сокращения: HD — здоровый донор; NDMM — впервые выявленная ММ; RRMM — рецидивирующая/рефрактерная ММ; DARA-R ММ — рефрактерная к даратумумабу ММ. Мононуклеарные клетки костного мозга (BM-MNC) анализировали с использованием проточной цитометрии (HD  $n = 11$ , ММ  $n = 74$ , \* $P < 0,05$ ; \*\*\* $P < 0,001$ ; \*\*\*\* $P < 0,0001$ ; нз — незначимо).

**На Фиг. 7** представлен график, показывающий опосредуемый талкетамабом лизис клеток ММ. Инкубация мононуклеарных клеток периферической крови HD + трансдуцированной люцеферазой линии клеток (соотношение 10 : 1) и последовательными разбавлениями талкетамаба, считывание изображений биоломинесценции через 48 часов.

**На Фиг. 8** представлен график, показывающий лизис первичных ММ-клеток. Инкубация свежевыделенных BM-MNC с последовательными разбавлениями

талкетамаба или контрольными антителами, считывание показателей цитометрии посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) FACS через 48 часов ( $EC_{50}$  — концентрация талкетамаба при 50% максимального эффекта).

5 **На Фиг. 9А–9Г** представлены графики, показывающие влияние предшествующего лечения и цитогенетических аномалий на опосредуемый талкетамабом лизис. Инкубация свежевыделенных BM-MNC с последовательными разбавлениями талкетамаба ( $n = 45$ ), считывание FACS через 48 часов. RRMM : линии с предшествующим лечением = 3, 88% рефрактерных к леналидомиду, 24% рефрактерных к бортезомибу. DARA-R MM : линии с предшествующим  
10 лечением = 6, 100% рефрактерных к леналидомиду, 60% рефрактерных к бортезомибу, 100% рефрактерных к даратумумабу. Цитогенетика стандартного риска  $n = 28$ , высокого риска  $n = 10$ .

**На Фиг. 10А–10В** представлены графики, показывающие влияние талкетамаба на опухолевые и иммунные характеристики. Образцы разделяли на группы на  
15 основании медианного группового значения указанной переменной.

**На Фиг. 11А–11Г** представлены графики, показывающие влияние регуляторных Т-клеток (Treg) на эффективность талкетамаба. (А) Клетки Treg и CD4+CD25-эффекторные Т-клетки выделяли из полученных от здоровых доноров лейкоцитарных пленок с использованием набора для иммуномагнитного  
20 выделения клеток, а базовые частоты появления иммунных клеток и чистоту выделенных фракций определяли проточной цитометрией, показаны репрезентативные графики плотности; (Б) Меченые фиолетовым красителем Т-клетки инкубировали с или без Treg в течение 5 дней в присутствии гранул анти-CD3/CD28, пролиферацию считывали с использованием проточной цитометрии  
25 ( $n = 3$ ). (В) Трансдуцированную люциферазой линию клеток RPMI-8226 инкубировали в течение 48 часов с 4 мкг/мл талкетамаба в различных условиях ( $n = 3$ ). (Г) Цитокины и гранзим В измеряли в супернатантах с использованием проточной цитометрии и ИФА соответственно (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$ ; \*\*\*\* $P < 0,0001$ ).

30 **На Фиг. 12А и 12Б** представлены графики, показывающие влияние стромальных клеток костного мозга (BMSC) на эффективность талкетамаба. (А) Трансдуцированные люциферазой клеточные линии MM инкубировали с полученными от пациента стромальными клетками (соотношение 1 : 2) + мононуклеарными клетками периферической крови (PBMC) HD

(соотношение РВМС : ММ 10 : 1) и последовательными разбавлениями талкетамаба в течение 48 часов. (Б) Стромальные клетки помещали непосредственно в лунку, содержащую клетки ММ и РВМС (прямой) или во вкладыш трансвел (косвенный).

5 **На Фиг. 13А–13В** представлены графики, показывающие, что пациент-специфические факторы могут определять ответ на перенаправляющие Т-клетки агенты, нацеленные на разные агенты. Активность одного агента как для талкетамаба, так и для направленного на ВСМА биспецифического антитела, теклистамаба, (отличающегося только в опухолесвязывающем домене) определяли  
10 в 41 образце костного мозга (КМ), полученном от пациентов с ММ (\*P < 0,05; \*\*\*p < 0,01, нз — незначимо).

**На Фиг. 14** представлен график, показывающий максимальную степень синдрома высвобождения цитокинов (CRS) у пациентов, получавших еженедельно (1 р/нед) подкожное (п/к) введение талкетамаба в ходе исследования. RP2D означает  
15 рекомендуемую дозу для фазы 2, которую вводили на уровне 405 мкг/кг, со ступенчатым наращиванием доз в 10 и 60 мкг/кг; степень CRS определяли согласно Lee et al. *Blood*. 2014.124:188.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описанные способы будут более понятны со ссылкой на приведенное ниже  
20 подробное описание в сочетании с прилагаемыми фигурами, которые являются частью настоящего описания. Следует понимать, что описанные способы не ограничены конкретными способами, описанными и/или приведенными в настоящем документе, и что используемая в настоящем документе терминология предназначена для описания конкретных вариантов осуществления исключительно  
25 в качестве примера и не призвана носить ограничивающий характер в отношении заявленных способов. Все патенты, опубликованные заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа  
30 включают в себя и множественное число.

В настоящем описании и формуле изобретения используют различные термины, относящиеся к аспектам настоящего описания. Такие термины должны иметь обычное для них значение в данной области техники, если не указано иное.

Другие конкретно определенные термины следует толковать согласно приведенным в настоящем документе определениям.

Термин «около», используемый в настоящем документе в отношении числовых диапазонов, отсечек и удельных величин, означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для конкретного значения, определенного 5 рядовым специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте анализа, результата или варианта осуществления явным образом не 10 указано иное, термин «около» означает «в пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

Термин «антитела», используемый в настоящем документе, подразумевается в широком значении и включает в себя молекулы 15 иммуноглобулинов, включая моноклональные антитела, в том числе мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, мультиспецифические антитела, такие как биспецифические, триспецифические, тетраспецифические, и т. д., димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные 20 антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности. «Полноразмерные антитела» состоят из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), соединенных между собой дисульфидными связями, а также из их мультимеров (например, IgM). Каждая тяжелая цепь состоит из 25 вариабельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области (VL) легкой цепи и константной области (CL) легкой цепи. Области VH и VL можно дополнительно подразделять на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими 30 комплементарность (CDR), между которыми расположены каркасные области (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, расположенных в направлении от амино- к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Иммуноглобулины могут относиться к пяти основным классам (IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) в зависимости от

аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных можно относить в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко отличающихся типов, а именно каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ).

Термины «антигенсвязывающий фрагмент» или «антигенсвязывающий домен», используемые в настоящем документе, относятся к части молекулы иммуноглобулина, которая связывает антиген. Антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой синтетические, ферментативно получаемые или модифицированные методами генной инженерии полипептиды, и они включают VH, VL, VH и VL, фрагменты Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fd и Fv, доменные антитела (dAb), состоящие из одного домена VH или одного домена VL, вариабельные домены IgNAR акулы, адаптированные к верблюду VH-домены, минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующих CDR-области антитела, например участки FR3-CDR3-FR4, HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, а также LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены VH/VL можно объединять в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены VH и VL экспрессируются отдельными одноцепочечными конструктами антител с образованием моновалентного антигенсвязывающего сайта, такими как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело; они описаны, например, в международных патентных публикациях № WO1998/44001; WO1988/01649; WO1994/13804; и WO1992/01047.

Термин «биспецифический», используемый в настоящем документе, относится к антителу, которое специфически связывает два разных антигена или два разных эпитопа в пределах одного антигена. Биспецифическое антитело может иметь перекрестную реактивность с другими родственными антигенами, например таким же антигеном от других видов (гомологов), таких как человек или обезьяна, например *Macaca cynomolgus* (яванский макак, крабодед) или *Pan troglodytes*, или может связывать эпитоп, который имеется в двух или более разных антигенах.

Термины «специфически связывается», или «связывается специфически», или их производные при использовании применительно к антителам и фрагментам антител представляют связывание посредством доменов, кодируемых генами или

фрагментами генов иммуноглобулинов, с одним или более эпитопами интересующего белка и, предпочтительно, отсутствие связывания с другими молекулами в образце, содержащем смешанную популяцию молекул. Как правило, антитело связывается с родственным антигеном с константой диссоциации ( $K_d$ ) 5 менее около  $1 \times 10^{-6}$  M, по результатам измерения в анализе по методу поверхностного плазмонного резонанса или анализа связывания с клетками. Такие фразы, как «[антиген]-специфическое» антитело (например, GPRC5D-специфическое антитело) означают, что упомянутое антитело специфически связывается с 10 упомянутым антигеном.

Термины «область СНЗ» или «домен СНЗ», используемые в настоящем документе, относятся к области СНЗ иммуноглобулина. Область СНЗ антитела IgG1 человека соответствует аминокислотным остаткам 341–446. Однако область СНЗ может также представлять собой любой из других изоформ антител, 15 описанных в настоящем документе.

Термин «антитело к GPRC5D × CD3», используемый в настоящем документе, представляет собой мультиспецифическое антитело, необязательно биспецифическое антитело, которое содержит две разных антигенсвязывающих области, одна из которых специфически связывается с антигеном GPRC5D, а 20 другая специфически связывается с CD3. Мультиспецифическое антитело может представлять собой биспецифическое антитело, диатело или сходную молекулу (см., например, публикацию PNAS USA 90(14), 6444–8 (1993), в которой приведено описание диател). Биспецифические антитела, диатела и т. п., предложенные в настоящем документе, могут связываться с любой приемлемой 25 мишенью в дополнение к части GPRC5D. Термин «биспецифическое антитело» следует понимать как антитело, имеющее две разные антигенсвязывающие области, определяемые разными последовательностями антитела. Это можно понимать как связывание с разными мишенями, но также сюда входит связывание с разными эпитопами на одной мишени.

30 Термины «сопряженный с G-белком рецептор, семейство C, группа 5, член D» и GPRC5D, используемые в настоящем документе, конкретно включают в себя человеческий белок GPRC5D, например, как описывается в SEQ ID NO: 1 или в каталоге Genbank под учетным № BC069341, эталонная последовательность NCBI:

NP\_061124.1 и UniProtKB/учетный номер Swiss-Prot Q9NZD1 (см. также Brauner-Osborne, H. et al. 2001, Biochim. Biophys. Acta 1518, 237–248).

**SEQ ID NO: 1**

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILESLAILGIVVTILLLLAFLFLMRKIQDCSQ  
 5 WNVLPTQLLFLLSVLGLFGLAFAFIILNQQTAPVRYFLFGVLFALCFSCLLAHAS  
 NLVKLVRGCVSFSWTTILCIAIGCSLLQIIATEYVTLIMTRGMMFVNMTPCQLNV  
 DFVLLVYVFLMALTFFVSKATFCGPCENWKQHGRILFITVLFSSIIWVWISML  
 LRGNPQFQRQPQWDDPVVCIALVTNAWVFLLLYIVPELCILYRSCRQECPLQGN  
 ACPVTAYQHSFQVENQELSRARDSGDGAEEDVALTSYGTPIQPQTVDPTQECFIPQ  
 10 AKLSPQQDAGGV

Термин CD3 относится к человеческому белковому комплексу CD3, состоящему из множества субъединиц. Состоящий из множества субъединиц белковый комплекс CD3 состоит из 6 отдельных полипептидных цепей. Сюда входят цепь CD3 $\gamma$  (номер доступа в базе данных SwissProt P09693), цепь CD3 $\delta$   
 15 (SwissProt P04234), две цепи CD3 $\epsilon$  (SwissProt P07766) и один гомодимер цепи CD3 $\zeta$  (SwissProt 20963), причем комплекс связан с цепями  $\alpha$  и  $\beta$  Т-клеточного рецептора. Термин CD3 при отсутствии особых указаний включает в себя любой вариант, изоформу и видовой гомолог CD3, который в природе экспрессируется клетками (включая Т-клетки) или который может экспрессироваться на клетках,  
 20 трансфицированных генами или кДНК, кодирующей эти полипептиды. Например, CD3-эпсилон человека может содержать аминокислотную последовательность с  
 SEQ ID NO: 2. SEQ ID NO: 3 показывает внеклеточный домен CD3-эпсилон человека.

**SEQ ID NO: 2**

25 MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYP  
 GSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPED  
 ANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVVDICITGLLLLVYYWSKNRKAKAK  
 PVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRI

**SEQ ID NO: 3**

30 DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGS  
 DEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD

Термин «рак», используемый в настоящем документе, относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом ненормальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток

приводят к образованию злокачественных опухолей, которые прорастают в соседние ткани и также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. «Рак» или «раковая ткань» может включать опухоль.

5            Термин «комбинация», используемый в настоящем документе, означает, что субъекту вводят два или более терапевтических средства вместе в смеси, одновременно в виде отдельных агентов или последовательно в виде отдельных агентов в любом порядке.

          Термин «определяющие комплементарность области» (CDR),  
10            используемый в настоящем документе, относится к областям антитела, которые связывают антиген. CDR можно определить с помощью различных схем, например по Кабат (*Wu et al. J Exp Med* 132: 211–50, 1970) (*Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Chothia (*Chothia et al. J Mol Biol* 196: 901-17, 1987), IMGT  
15            (*Lefranc et al. Dev Comp Immunol* 27: 55-77, 2003) and AbM (*Martin and Thornton J Biol Chem* 263: 800–15, 1996). Соответствие между различными разграничениями и нумерацией переменных областей описано, например, в *Lefranc et al., Dev Comp Immunol* 27: 55–77, 2003; *Honegger and Pluckthun, J Mol Biol* 309:657-70, 2001; база данных International Immunogenetics (IMGT); и на сетевых ресурсах:  
20            <http://www.imgt.org>. Для разметки CDR можно применять доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC. Используемые в данном документе термины CDR, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 включают в себя CDR, определенные любым из способов, описанных выше, в соответствии с Кабат, Chothia, IMGT или AbM, если в описании явным образом не указано иное.

25            Предполагается, что термин «содержащий», используемый в настоящем документе, включает в себя примеры, которые охватываются терминами «состоящий по существу из» и «состоящий из»; аналогичным образом предполагается, что термин «состоящий по существу из», используемый в настоящем документе, включает в себя примеры, которые охватываются термином  
30            «состоящий из». Если из контекста явно не следует иное, в данном описании и формуле изобретения термины «содержать», «содержащий» и т. п. следует толковать в охватывающем смысле, в отличие от исключающего или исчерпывающего смысла; то есть в смысле «включая, без ограничений».

Термин «усиливать» или «усиленный», используемый в настоящем документе, относится к усилению одной или более функций исследуемой молекулы по сравнению с контрольной молекулой или комбинации исследуемых молекул по сравнению с одной или более контрольными молекулами. Примерами функций, которые можно измерить, являются уничтожение опухолевых клеток, активация Т-клеток, относительное или абсолютное число Т-клеток, опосредованная Fc эффекторная функция (например, ADCC, CDC и/или ADCP) или связывание с Fcγ-рецептором (FcγR) или FcRn. Термин «усиленный» может означать усиление на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более или статистически значимое усиление.

Термин «Fc-гамма-рецептор» (FcγR), используемый в настоящем документе, относится к хорошо известным рецепторам FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb или FcγRIII. К активирующим FcγR относятся рецепторы FcγRI, FcγRIIa и FcγRIII.

Термин «человеческое антитело», используемый в настоящем документе, относится к антителу, которое оптимизировано для обеспечения минимального иммунного ответа при введении человеческому субъекту. Вариабельные области человеческого антитела получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константную область также получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Человеческое антитело содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые «получены из» последовательностей человеческого происхождения, если вариабельные области человеческие антитела получены из системы, в которой используют иммуноглобулин зародышевой линии человека или перестроенные гены иммуноглобулина. Такими примерами систем являются библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, и трансгенные животные, отличные от человека, такие как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов. «Человеческое антитело», как правило, содержит аминокислотные отличия по сравнению с иммуноглобулинами, экспрессируемыми у людей, из-за различий между системами, используемыми для получения человеческих антител и локусов человеческих иммуноглобулинов, внедрения соматических мутаций, намеренного введения замен в каркасные участки и/или CDR, или и то и другое. Как правило, «человеческое антитело» по аминокислотной последовательности на по меньшей мере около 80%, 81%, 82%,

83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентично аминокислотной последовательности, кодируемой генами иммуноглобулина зародышевой линии человека или перестроенными генами иммуноглобулина. В некоторых случаях «человеческое антитело» может включать консенсусные каркасные последовательности, полученные в результате анализов 5 человеческих каркасных последовательностей, например, как описано в Knappik et al., (2000) *J Mol Biol* 296:57–86, или синтетическую HCDR3, включенную в библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемых на фаге, например, как описано в Shi et al., (2010) *J Mol Biol* 397:385–96 и международной патентной публ. № WO2009/085462. Антитела, в которых по меньшей мере одна CDR получена от видов, отличных от человека, не подходят под определение человеческого антитела. 10

Термин «гуманизированное антитело», используемый в настоящем документе, относится к антителу, в котором по меньшей мере одна CDR получена 15 из биологического вида, отличного от человека, а по меньшей мере один каркас получен из последовательностей человеческого иммуноглобулина.

Гуманизированное антитело может включать в себя замены в каркасных областях, в результате чего каркасы могут не быть точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или генных последовательностей зародышевой 20 линии человеческого иммуноглобулина.

Термин «выделенный», используемый в настоящем документе, относится к однородной популяции молекул (таких как синтетические полинуклеотиды или белок, такой как антитело), которые были по существу отделены и/или очищены от других компонентов той системы, в которой данные молекулы продуцировались, 25 такой как рекомбинантная клетка, а также к белку, который был подвергнут по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Термин «выделенное антитело», используемый в настоящем документе, относится к антителу, которое по существу свободно от других клеточных материалов и/или химических веществ, и охватывает антитела, которые выделены с более высокой чистотой, 30 такой как 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% чистота.

Термин «моноклональное антитело», используемый в настоящем документе, относится к антителу, полученному из по существу гомогенной популяции молекул антител, т. е. отдельных антител, составляющих популяцию,

идентичных за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или посттрансляционные модификации, такие как изомеризация или дезамидирование аминокислот, окисление метионина или аспарагина или дезамидирование глутамина.

- 5 Моноклональные антитела, как правило, связывают один антигенный эпитоп. Биспецифические моноклональные антитела связываются с двумя разными антигенными эпитопами. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим, например
- 10 биспецифическим, моновалентным, двухвалентным или мультивалентным.

Термин «мутация», используемый в настоящем документе, относится к сконструированному изменению или изменению природного происхождения в полипептидной или полинуклеотидной последовательности по сравнению с эталонной последовательностью. Такое изменение может представлять собой

15 замену, вставку или делецию одной или более аминокислот или полинуклеотидов.

Термин «мультиспецифический», используемый в настоящем документе, относится к антителу, которое специфически связывает по меньшей мере два различных антигена или по меньшей мере два различных эпитопа в пределах одного и того же антигена. Мультиспецифическое антитело может связываться,

20 например, с двумя, тремя, четырьмя или пятью разными антигенами или разными эпитопами в пределах одного антигена.

Текущие рекомендации Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) определяют «негативный статус минимального остаточного заболевания» или «негативный статус MRD» как менее одной опухолевой клетки

25 на 100 000 клеток костного мозга ( $10^{-5}$ ) у пациента, удовлетворяющего критериям полного ответа (CR). Негативный статус минимального остаточного заболевания определяли с помощью секвенирования нового поколения (NGS).

Термин «фармацевтическая композиция», используемый в настоящем документе, относится к композиции, которая содержит активный ингредиент и

30 фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «эксципиент», используемый в настоящем документе, относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, отличному от активного ингредиента, который нетоксичен для субъекта.

Термин «рекомбинантный», используемый в настоящем документе, относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, когда сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или белков.

Термин «снижать» или «сниженный», используемый в настоящем документе, относится к снижению одной или более функций исследуемой молекулы по сравнению с контрольной молекулой или комбинации исследуемых молекул по сравнению с одной или более контрольными молекулами. Примерами функций, которые можно измерить, являются уничтожение опухолевых клеток, активация Т-клеток, относительное или абсолютное число Т-клеток, опосредованная Fc эффекторная функция (например, ADCC, CDC и/или ADCP) или связывание с Fcγ-рецептором (FcγR) или FcRn. Термин «сниженный» может означать снижение на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или статистически значимое снижение.

Термин «рефрактерный», используемый в настоящем документе, относится к раку, который не отвечает на противораковую терапию.

Термин «рецидивирующий», используемый в настоящем документе, относится к раку, который отвечал на лечение, но затем вернулся после лечения.

Термин «субъект», используемый в настоящем документе, включает в себя любое относящееся или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает в себя всех позвоночных, например млекопитающих и не млекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, цыплята, амфибии, рептилии и т. д. Если не указано иное, термины «пациент» и «субъект» применяются взаимозаменяемо.

Термин «перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство», используемый в настоящем документе, относится к молекуле, содержащей две или более связывающих областей, причем одна из связывающих областей специфически связывается с антигеном клеточной поверхности на клетке-мишени или ткани, и при этом вторая связывающая область молекулы специфически связывается с Т-клеточным антигеном. Примеры антигена клеточной поверхности включают в себя опухолеассоциированный антиген, такой как GPRC5D. Примеры Т-клеточного антигена включают в себя, например, CD3. Такая способность

связывания с двумя/несколькими мишенями перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства рекрутирует Т-клетки к клетке-мишени или ткани, такой как имеющая опухолеассоциированный антиген, что приводит к уничтожению клетки-мишени или ткани.

5            Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к некоторому количеству, эффективному, в дозах и в течение необходимых периодов времени, для достижения требуемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, 10 пол и масса тела испытуемого, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у испытуемого требуемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, которые включают, например, улучшенное самочувствие пациента.

15            Термин «лечить» или «лечение», используемый в настоящем документе, относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, причем целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства. Преимущественные или желательные клинические результаты включают 20 ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) течения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное улучшение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и не обнаруживаемые. Термин «лечение» может также 25 означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемым, если субъект не получал лечения. Требуемые лечения пациенты включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто имеет предрасположенность к развитию состояния или расстройства, или тех, у кого такое состояние или расстройство необходимо предотвратить.

30            Термин «опухолевая клетка» или «раковая клетка», используемый в настоящем документе, относится к раковой, предраковой или трансформированной клетке, либо *in vivo*, *ex vivo*, либо в культуре тканей, которая имеет спонтанные или индуцированные фенотипические изменения. Эти изменения не обязательно затрагивают поступление нового генетического материала. Хотя трансформация

может быть вызвана инфекцией трансформирующим вирусом и встраиванием новой геномной нуклеиновой кислоты, поглощением экзогенной нуклеиновой кислоты или она также может возникать спонтанно или после воздействия канцерогена, в результате чего происходит мутация эндогенного гена.

- 5 Трансформация/рак проявляются в морфологических изменениях, иммортализации клеток, нарушении контроля роста, образовании очагов, пролиферации, злокачественности, модулировании уровней маркера, специфичных для опухоли, инвазивности, росте опухоли у приемлемых животных-хозяев, таких как бестимусные мыши и т. п., *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*.
- 10 Нумерация аминокислотных остатков в константной области антитела в тексте описания приведена в соответствии с EU-индексом, как описано в публикации Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991), если явно не указано иное. Нумерация константной цепи антитела приведена, например, на
- 15 веб-сайте ImMunoGeneTics, на веб-ресурсах IMGT на диаграммах IMGT Scientific. В настоящем документе применяются традиционные одно- и трехбуквенные коды обозначения аминокислот, как показано в таблице 1.

**Таблица 1**

Аминокислота	Трехбуквенный код	Однбуквенный код
Аланин	Ala	A
Аргинин	Arg	R
Аспарагин	Asn	N
Аспаргат	Asp	D
Цистеин	Cys	C
Глутамат	Gln	E
Глутамин	Glu	Q
Глицин	Gly	G
Гистидин	His	H
Изолейцин	Ile	I
Лейцин	Leu	L
Лизин	Lys	K
Метионин	Met	M
Фенилаланин	Phe	F
Пролин	Pro	P
Серин	Ser	S
Треонин	Thr	T
Триптофан	Trp	W
Тирозин	Tyr	Y
Валин	Val	V

В попытке помочь читателю заявки описание было разделено на различные абзацы или разделы, или направлено на различные варианты осуществления заявки. Эти разделения не следует рассматривать как разъединение сущности абзаца, или раздела, или вариантов осуществления от сущности другого абзаца, или раздела, или вариантов осуществления. Напротив, специалисту в данной области техники будет понятно, что описание имеет широкое применение и охватывает все комбинации различных разделов, абзацев и предложений, которые могут быть рассмотрены. Обсуждение любого варианта осуществления предназначено только для примера и не предполагает, что объем описания, включая формулу изобретения, ограничен этими примерами. Настоящая заявка предусматривает применение любых подходящих компонентов и/или стадий в любой комбинации, которая может быть использована в настоящей заявке, независимо от того, описана ли конкретная комбинация явным образом или нет.

#### **Биспецифические антитела GPRC5DxCD3 и их применение**

Сверхэкспрессия GPRC5D в костном мозге у пациентов с множественной миеломой ассоциирована с неблагоприятным прогнозом (см., например, Atamaniuk *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.* 42:953–960(2012)). Такая исключительная экспрессия GPRC5D на линии плазматических клеток указывает на то, что он является идеальной мишенью для противомиеломных антител. Антитела к GPRC5D и биспецифические антитела к GPRC5D и CD3 описаны, например, в патенте США № 10,562,968, содержание которого полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

Настоящее изобретение по меньшей мере частично основано на обнаружении того, что биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, такое как талкетамаб, можно использовать для лечения гематологической злокачественной опухоли, такой как множественная миелома, у нуждающихся в этом субъектов, предпочтительно субъектов, у которых наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией.

Соответственно, в одном общем аспекте изобретение относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, такой как множественная миелома, у нуждающегося в этом субъекте, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем у субъекта

наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией.

### Антитела

В изобретении может быть применено любое приемлемое биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, известное специалистам в данной области с учетом настоящего описания.

Различные форматы биспецифических антител включают в себя форматы, описанные в настоящем документе, и рекомбинантные IgG-подобные молекулы с двойным нацеливанием, причем каждая из двух сторон молекулы содержит Fab-фрагмент или часть Fab-фрагмента по меньшей мере двух разных антител; слитые молекулы IgG, в которых полноразмерные антитела IgG слиты с дополнительным Fab-фрагментом или частями Fab-фрагмента; слитые молекулы Fc, в которых одноцепочечные молекулы Fv или стабилизированные диатела слиты с константными доменами тяжелой цепи, областями Fc или их частями; слитые молекулы Fab, в которых разные Fab-фрагменты слиты друг с другом; антитела из тяжелых цепей на основе ScFv и диател (например, доменные антитела, нанотела), в которых разные одноцепочечные молекулы Fv, или разные диатела, или разные антитела из тяжелых цепей (например, доменные антитела, нанотела) слиты друг с другом, или с другим белком, или молекулой-носителем, или биспецифическими антителами, полученными в результате обмена плечами. Примеры биспецифических форматов включают в себя молекулы с двойным нацеливанием, включающие в себя молекулы (DT)-Ig с двойным нацеливанием (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech) и mAt2 (F-Star), молекулы с двойным вариабельным доменом (DVD)-Ig (Abbott), DuoBody (Genmab), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche), слитые белки ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS) и перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics), F(ab)<sub>2</sub> (Medarex/AMGEN), антитела «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecno) и Fab-Fv (UCB-Celltech), биспецифический T-клеточный активатор (BITE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack) и COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с

двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь. Были описаны разные форматы биспецифических антител, например, в публикации Chames and Baty (2009) *Curr Opin Drug Disc Dev* 12: 276 и Nunez-Prado et al., (2015) *Drug Discovery Today* 20(5):588–594.

5 В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, используемое в настоящем изобретении, содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 4, HCDR2 с SEQ ID NO: 5, HCDR3 с SEQ ID NO: 6, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи  
10 (LCDR1) с SEQ ID NO: 7, LCDR2 с SEQ ID NO: 8 и LCDR3 с SEQ ID NO: 9.

В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 дополнительно содержит CDR3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 14, HCDR2 с SEQ ID NO: 15, HCDR3 с SEQ ID NO: 16, LCDR1 с SEQ ID NO: 17, LCDR2 с SEQ ID NO: 18 и LCDR3 с SEQ ID NO: 19.

15 Если в настоящем документе не указано иное, ссылки на номера остатков в вариabельной области антител означают нумерацию остатков по системе нумерации Кабата. Если в настоящем документе не указано иное, ссылки на номера остатков в константной области антител означают нумерацию остатков по системе нумерации ЕС.

20 В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, используемое в настоящем изобретении, содержит GPRC5D-связывающий домен, имеющий вариabельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 10 и вариabельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 11, и CD3-связывающий домен, имеющий VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

25 В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, используемое в настоящем изобретении, относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В предпочтительных вариантах осуществления биспецифическое антитело относится к изотипу IgG4. Пример области Fc IgG4 дикого типа содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 24.

30 **SEQ ID NO: 24:**

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA  
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCP  
APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV  
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIK

AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK  
 TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG  
 K

Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, используемое в настоящем  
 5 изобретении, может относиться к любому аллотипу. Ожидается, что аллотип не  
 влияет на свойства биспецифических антител, такие как связывание или  
 опосредованные Fc эффекторные функции. Иммуногенность терапевтических  
 антител связана с повышенным риском реакций на инфузию и сниженной  
 10 длительностью терапевтического ответа (Baert *et al.*, (2003) *N Engl J Med* 348:602–  
 08). Степень, с которой терапевтические антитела индуцируют иммунный ответ в  
 организме-хозяине, отчасти может определяться аллотипом антитела (Stickler *et*  
*al.*, (2011) *Genes and Immunity* 12:213–21). Аллотип антитела связан с вариациями  
 аминокислотной последовательности в конкретных положениях в  
 последовательностях константных областей антитела. В таблице 2 приведены  
 15 примеры аллотипов IgG1, IgG2 и IgG4.

**Таблица 2**

Аллотип	Аминокислотный остаток в позиции различия (нумерация остатков: EU-индекс)							
	IgG2		IgG4		IgG1			
	189	282	309	422	214	356	358	431
G2m(n)	T	M						
G2m(n-)	P	V						
G2m(n)/(n-	T	V						
nG4m(a)			L	R				
G1m(17)					K	E	M	A
G1m(17,1)					K	D	L	A

В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело к  
 GPRC5DxCD3, используемое в настоящем изобретении, содержит одну или более  
 20 замен в области Fc, которая уменьшает связывание биспецифического антитела с  
 Fcγ-рецептором (FcγR) и/или уменьшает эффекторные функции Fc, такие как  
 связывание C1q, комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC),  
 антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) или  
 фагоцитоз (ADCP). Конкретные замены можно выполнять при сравнении с  
 25 области Fc IgG4 дикого типа с SEQ ID NO: 24.

Положения в области Fc, в которых можно производить замену для снижения связывания области Fc с активирующим рецептором FcγR и, следовательно, для снижения эффекторной функции, включают, без ограничений, собой замены L234A/L235A в IgG1, V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S в IgG2, F234A/L235A в IgG4, S228P/F234A/L235A в IgG4, N297A во всех изоформах Ig, V234A/G237A в IgG2, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-  
 делеция/A327G/P331A/D365E/L358M в IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S в IgG2, S267E/L328F в IgG1, L234F/L235E/D265A в IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S в IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S в IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-  
 делеция/G237A/P238S в IgG4, причем нумерация остатков соответствует EU-индексу.

Замены в области Fc, которые могут применяться для снижения CDC, включают, без ограничений, замену K322A. Для повышения стабильности IgG4 в антителах IgG4 можно дополнительно выполнять замены, такие как замена S228P.

В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело может содержать одну или более асимметричных замен в первом домене CH3 или во втором домене CH3 либо и в первом домене CH3, и во втором домене CH3.

В еще одном варианте осуществления одна или более асимметричных замен могут включать, без ограничений, замены, выбранные из группы, состоящей из F405L/K409R, дикого типа/F405L\_R409K, T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S\_L368A\_Y407V, L351Y\_F405A\_Y407V/T394W, T366I\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V, T366L\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V, L351Y\_Y407A/T366A\_K409F, L351Y\_Y407A/T366V\_K409F, Y407A/T366A\_K409F и T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V/T350V\_T366L\_K392L\_T394W.

В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3, используемое в настоящем изобретении, относится к изоформе IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в первой тяжелой цепи (HC1), а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 во второй тяжелой цепи (HC2).

В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3, используемое в настоящем изобретении, дополнительно содержит

пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

В еще одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, используемое в настоящем изобретении, содержит HC1 с SEQ ID NO: 12, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 13, HC2 с SEQ ID NO: 22 и  
5 вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 23, причем LC1 связывается с HC1, LC2 связывается с HC2, и HC1 соединена с HC2.

В еще одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, используемое в настоящем изобретении, представляет собой талкетамаб, имеющий HC1 с SEQ ID NO: 12, LC1 с SEQ ID NO: 13, HC2 с SEQ ID  
10 NO: 22 и LC2 с SEQ ID NO: 23.

#### Раковые заболевания

Способы настоящей заявки можно использовать для лечения рака, предпочтительно гематологической злокачественной опухоли, более  
15 предпочтительно рецидивирующей или рефрактерной гематологической злокачественной опухоли.

Примеры гематологической злокачественной опухоли могут быть выбраны из множественной миеломы, вялотекущей множественной миеломы, моноклональной гаммапатии неясного генеза (MGUS), острого лимфобластного  
20 лейкоза (ALL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта (BL), фолликулярной лимфомы (FL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), макроглобулинемии Вальденстрема, плазмочитарного лейкоза, амилоидоза легкой цепи (AL), В-клеточного лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников, острого миелоидного лейкоза (AML), миелодиспластического  
25 синдрома (MDS), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), злокачественной В-клеточной опухоли, хронического миелоидного лейкоза (CML), лейкоза ворсистых клеток (HCL), бластной плазмочитоидной дендритноклеточной опухоли, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (MZL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек  
30 (MALT), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), лейкоза или лимфомы.

В одном варианте осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

В дополнительном варианте осуществления у субъекта впервые диагностирована множественная миелома. В дополнительном варианте осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующими противораковыми терапевтическими средствами, такими как терапевтическое средство, используемое для лечения множественной миеломы или других гематологических злокачественных опухолей.

В дополнительном варианте осуществления у субъекта наблюдается рефрактерность или рецидив после лечения одним или более предшествующими противораковыми средствами или терапиями. Примеры предшествующих противораковых средств или терапий включают, без ограничений, THALOMID<sup>®</sup> (талидомид), REVLIMID<sup>®</sup> (леналидомид), POMALYST<sup>®</sup> (помалидомид), VELCADE<sup>®</sup> (бортзомиб), NINLARO (иксазомиб), KYPROLIS<sup>®</sup> (карфилзомиб), FARADYK<sup>®</sup> (панобиностат), AREDIA<sup>®</sup> (памидронат), ZOMETA<sup>®</sup> (золедроновая кислота), DARZALEX<sup>®</sup> (даратумумаб), EMBLICIT<sup>®</sup> (элотузумаб), мельфалан, Хрovio<sup>®</sup> (селинексор), BLENREP (белантамаба мафодотин-blmf), Venclexta<sup>®</sup> (венетоклак), терапии CAR-T-клетками, другие нацеленные на BCMA терапии, другие нацеленные на CD38 терапии или любые их комбинации.

Различные качественные и/или количественные способы могут применяться для определения рецидивирующих или рефрактерных форм заболевания. В соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети США (NCCN), «клинический рецидив» определяется как наличие одного или более из следующего: имеются прямые признаки роста рака, признаки повреждения органов, повышения количества или размера (по меньшей мере на 50% больше) плазмочитом или очагов поражения костной ткани, повышение уровня кальция, повышение уровня креатинина в крови или уменьшение количества эритроцитов, а «рецидив от полного ответа» определяется как наличие у пациента, который имел полный ответ, одного или более из следующего: возвращение М-белков в кровь или мочу или иные признаки миеломы, но без соответствия критериям для прогрессирующего в форме клинического рецидива заболевания.

(«Прогрессирующее заболевание» определяется как наличие одного или более из следующего: по меньшей мере 25%-й рост количества М-белков в крови или моче, 25%-й рост количества плазматических клеток в костном мозге, увеличение размера или количества очагов поражения костной ткани или повышение уровня кальция, не объясняемое другими состояниями.)

В дополнительном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска. Известно, что субъекты с множественной миеломой высокого риска раньше испытывают рецидивы и имеют неблагоприятный прогноз и исход. Субъектов можно классифицировать как имеющих множественную миелому высокого риска, если они имеют одну или более из следующих цитогенетических аномалий:  $t(4;14)(p16;q32)$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$ ,  $del17p$ ,  $1qAmp$ ,  $t(4;14)(P16;q32)$  и  $t(14;16)(q32;q23)$ ,  $t(4;14)(p16;q32)$  и  $del17p$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$  и  $del17p$ , или  $t(4;14)(p16;q32)$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$  и  $del17p$ . В некоторых вариантах осуществления субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, включающих:  $t(4;14)(p16;q32)$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$ ,  $del17p$ ,  $1qAmp$ ,  $t(4;14)(P16;q32)$  и  $t(14;16)(q32;q23)$ ,  $t(4;14)(p16;q32)$  и  $del17p$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$  и  $del17p$ ; или  $t(4;14)(P16;q32)$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$  и  $del17p$  или любую их комбинацию.

Цитогенетические аномалии можно обнаруживать, например, посредством флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При хромосомных транслокациях онкоген перемещается в область IgH на хромосоме 14q32, что приводит к дисрегуляции этих генов. Аномалия  $t(4;14)(P16;q32)$  включает транслокацию рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) и белка, содержащего домен множественной миеломы SET (MMSET) (также называемого WHSC1/NSD2), а  $t(14;16)(q32;q23)$  включает транслокацию фактора транскрипции MAF C-MAF. Делеция 17p ( $del17p$ ) включает утрату локуса гена p53. Хромосомные перестройки можно идентифицировать с использованием хорошо известных методов, например флуоресцентной гибридизацией *in situ*, кариотипированием, гель-электрофорезом в пульсирующем поле или секвенированием.

#### Композиции

Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, используемое в настоящем изобретении, может быть составлено в виде фармацевтической композиции, содержащей от около 1 мг/мл до около 200 мг/мл антитела.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления один или более эксципиентов включают, без ограничений,

буферный агент, сахар, поверхностно-активное вещество, хелатор, ловушку для ионов металлов или любую их комбинацию.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- 5 от около 1 мг/мл до около 200 мг/мл биспецифического антитела к GPRC5DxCD3, например около 1 мг/мл, около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 60 мг/мл, около 70 мг/мл, около 80 мг/мл, около 90 мг/мл, около 100 мг/мл, около 110 мг/мл, около 120 мг/мл или любое
- 10 промежуточное значение биспецифического антитела к GPRC5DxCD3; от около 5 мМ до около 20 мМ буферного агента, например около 5 мМ, около 10 мМ, около 15 мМ, около 20 мМ или любое промежуточное значение фосфата натрия,  $\text{KН}_2\text{PО}_4$ , ацетата натрия, гистидина или цитрата натрия; от около 1% масс./об. до около 20% масс./об. сахара, например около 1% масс./об.,
- 15 около 2% масс./об., около 3% масс./об., около 4% масс./об., около 5% масс./об., около 6% масс./об., около 7% масс./об., около 8% масс./об., около 9% масс./об., около 10% масс./об., около 15% масс./об., около 20% масс./об. или любое промежуточное значение глюкозы, сахарозы или целлобиозы; от около 0,01% масс./об. до около 2% масс./об. поверхностно-активного вещества,
- 20 например около 0,01% масс./об., около 0,02% масс./об., около 0,03% масс./об., около 0,04% масс./об., около 0,05% масс./об., около 0,06% масс./об., около 0,07% масс./об., около 0,08% масс./об., около 0,09% масс./об., около 0,1% масс./об., около 0,5% масс./об., около 1% масс./об., около 1,5% масс./об., около 2% масс./об. или любое промежуточное значение полисорбата 80 (PS-80) или PS-20; и
- 25 от около 5 мМ до около 40 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), например около 5 мМ, около 10 мМ, около 15 мМ, около 20 мМ, около 25 мМ, около 30 мМ, около 35 мМ, около 40 мМ или любое промежуточное значение EDTA или соли эдетата при рН около 5–6, например около 5, около 5,1, около 5,2, около 5,3, около 5,4, около 5,5, около 5,6, около 5,7, около 5,8, около 5,9, около 6
- 30 или любое промежуточное значение.

Предложенная в настоящем документе фармацевтическая композиция может дополнительно содержать от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл аминокислоты, например около 0,1 мг/мл, около 0,2 мг/мл, около 0,3 мг/мл, около 0,4 мг/мл, около 0,5 мг/мл, около 0,6 мг/мл, около 0,7 мг/мл, около 0,8 мг/мл, около

0,9 мг/мл, около 1 мг/мл, около 2 мг/мл, около 3 мг/мл, около 4 мг/мл, около 5 мг/мл или любое промежуточное значение метионина или аргинина.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, используемая в настоящем изобретении, содержит от 5 мг/мл до 20 мг/мл, например 5, 10, 15, 20 мг/мл или любое промежуточное значение биспецифического антитела к GPRC5DxCD3, такого как талкетамаб, 20 мМ фосфата натрия, 10% массы/объем (масс./об.) сахарозы, 0,06% (масс./об.) PS80 и 25 мкг/мл EDTA при pH 5,4.

В дополнительном варианте осуществления описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция содержит от 5 мг/мл до 20 мг/мл, например 5, 10, 15, 20 мг/мл или любое промежуточное значение биспецифического антитела к GPRC5DxCD3, такого как талкетамаб, от 10 до 15 мМ ацетата натрия, 8% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) PS20 и 20 мкг/мл EDTA при pH 5,2.

В дополнительном варианте осуществления описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция содержит от 5 мг/мл до 20 мг/мл, например 5, 10, 15, 20 мг/мл или любое промежуточное значение биспецифического антитела к GPRC5DxCD3, такого как талкетамаб, 15 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 10% (масс./об.) целлобиозы, 0,05% (масс./об.) PS20 и 25 мкг/мл EDTA при pH 5,1.

В дополнительном варианте осуществления описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция содержит от 2 мг/мл до 40 мг/мл, например 5, 10, 15, 20, 30, 40 мг/мл или любое промежуточное значение биспецифического антитела к GPRC5DxCD3, такого как талкетамаб, 15 мМ гистидина, 8% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) PS20 и 20 мкг/мл EDTA при pH 5,2.

### Введение

В соответствии с настоящим изобретением биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить субъекту посредством внутривенной инфузии или подкожной инъекции.

Доза биспецифического антитела к GPRC5DxCD3, вводимая субъекту, имеющему гематологическую злокачественную опухоль, такую как множественная миелома, достаточна для облегчения или по меньшей мере частичной остановки развития заболевания, лечение которого производят.

Примеры доз, используемых в настоящем изобретении, включают в себя от около 0,2 мкг/кг до около 1200 мкг/кг, например от около 0,5 мкг/кг до около 100 мкг/кг, от около 1 мкг/кг до около 800 мкг/кг, от около 1 мкг/кг до около 500 мкг/кг антитела. Приемлемые дозы включают в себя, например, около 0,2 мкг/кг, около 0,6 мкг/кг, около 1,2 мкг/кг, около 2,4 мкг/кг, около 4,8 мкг/кг, около 9,6 мкг/кг, около 19,2 мкг/кг, около 20 мкг/кг, около 38,4 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 57,6 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 120 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 240 мкг/кг, около 270 мкг/кг, около 300 мкг/кг, около 460 мкг/кг, около 720 мкг/кг, около 800 мкг/кг, около 1000 мкг/кг, около 1200 мкг/кг, около 1600 мкг/кг, около 2000 мкг/кг, около 2400 мкг/кг или любую промежуточную дозу.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят субъекту внутривенно в дозе от около 0,2 мкг/кг до около 200 мкг/кг, или от около 0,5 мкг/кг до около 180 мкг/кг, или от около 1 мкг/кг до около 150 мкг/кг, или от около 5 мкг/кг до около 100 мкг/кг, или от около 10 мкг/кг до около 70 мкг/кг. Примеры доз для внутривенного введения включают в себя, например, около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мкг/кг или любое промежуточное значение. Дозу можно вводить внутривенно ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно, дважды в неделю или с любой промежуточной частотой.

В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят субъекту подкожно в дозе от около 0,5 мкг/кг до около 2400 мкг/кг, от около 0,5 мкг/кг до около 1200 мкг/кг, или от около 1 мкг/кг до около 800 мкг/кг, или от около 10 мкг/кг до около 500 мкг/кг. Примеры доз для подкожного введения включают в себя, например, около 10, 50, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 405, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150 мкг/кг, 1200 мкг/кг, 1600 мкг/кг, 2000 мкг/кг, 2400 мкг/кг или любое промежуточное значение. Дозу можно вводить подкожно ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно, дважды в неделю или с любой промежуточной частотой.

Можно также вводить фиксированную единичную дозу биспецифического антитела к GPRC5DxCD3, например 50, 100, 200, 500 или 1000 мг или любое промежуточное значение за введение. Дозу можно также рассчитывать исходя из площади поверхности тела пациента, например 500, 400, 300, 250, 200 или

100 мг/м<sup>2</sup> или любое промежуточное значение. Для лечения гематологической злокачественной опухоли, такой как множественная миелома, можно использовать множество доз, например может быть введено 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз.

- 5 Введение биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 можно повторять через один день, два дня, три дня, четыре дня, пять дней, шесть дней, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более. Кроме того, возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения.
- 10 Повторное введение можно проводить в той же дозе или в другой дозе. Например, биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить в первой дозе в течение первого промежутка времени, с последующим введением во второй дозе в течение второго промежутка времени. В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят каждые две недели (т. е. раз в
- 15 две недели) в течение определенного количества недель с последующим введением во второй дозе каждую неделю (т. е. раз в неделю) в течение дополнительного определенного количества недель с последующим введением в третьей дозе каждую неделю в течение дополнительного определенного количества недель.
- 20 Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить, например, раз в неделю в течение необходимого периода. Например, биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить каждые 2–4 дня (например, для ступенчатого наращивания дозы) и затем еженедельно, раз в две недели, раз в три недели или
- 25 ежемесячно (например, для полной дозы) в количестве от около 0,2 мкг/кг до около 2400 мкг/кг, от около 0,2 мкг/кг до около 1000 мкг/кг, например от около 0,3 мкг/кг до около 1000 мкг/кг, от около 0,6 мкг/кг до около 600 мкг/кг, от около 1,2 мкг/кг до около 500 мкг/кг в по меньшей мере один из дней 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 или альтернативно в по меньшей мере одну из
- 30 недели 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 после начала лечения или любой их комбинации с применением одной или разделенной дозы каждые 24, 12, 8, 6, 4 или 2 часа или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят внутривенно дважды в неделю, раз в неделю, раз в две

недели, раз в три недели, раз в месяц или с любой промежуточной частотой в количестве около 0,3 мкг/кг, около 0,5 мкг/кг, около 1,0 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг, около 2,25 мкг/кг, около 2,5 мкг/кг, около 2,75 мкг/кг, около 3 мкг/кг, около 3,25 мкг/кг, около 3,38 мкг/кг, около 3,5 мкг/кг, около 3,75 мкг/кг, около 4 мкг/кг, 5 около 4,25 мкг/кг, около 4,5 мкг/кг, около 4,75 мкг/кг, около 5 мкг/кг, около 7,5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 11,25 мкг/кг, около 20 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 120 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 200 мкг/кг или любой промежуточной дозе.

В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело к 10 GPRC5DxCD3 вводят подкожно дважды в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели, раз в месяц или с любой промежуточной частотой в количестве около 0,3 мкг/кг, около 0,6 мкг/кг, около 1,2 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг, около 2,5 мкг/кг, около 5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 15 мкг/кг, около 20 мкг/кг, около 25 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 15 55 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 120 мкг/кг, около 135 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 240 мкг/кг, около 270 мкг/кг, около 300 мкг/кг, около 350 мкг/кг, около 400 мкг/кг, около 405 мкг/кг, около 720 мкг/кг, около 800 мкг/кг, около 1000 мкг/кг, около 1200 мкг/кг, около 1600 мкг/кг, около 2000 мкг/кг, около 2400 мкг/кг или любой промежуточной дозе.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к 20 GPRC5DxCD3 вводят за одно или более начальных введений с постепенным повышением уровней дозы. Стратегии праймирующих доз можно эффективно использовать для биспецифических рекрутирующих Т-клетки антител, таких как биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3, из-за потенциальной способности 25 таких антител вызывать более выраженную острую токсичность с первой дозой. Одну или более праймирующих доз можно использовать для обеспечения безопасности, достижения требуемого эффекта адаптации Т-клеток, снижения уровней цитокинов и уменьшения частоты симптоматического синдрома высвобождения цитокинов (CRS) у большинства получающих лечение субъектов. 30 Праймирующую (-ие) дозу (-ы) вводят перед днем 1 режимов приема препарата дважды в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц в более высокой дозе.

Соответственно, в одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят внутривенно со ступенчатым наращиванием (или

«праймирующей») дозы с последующим введением подкожно или внутривенно препарата раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц в более высокой дозе. Например, биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить внутривенно в праймирующей дозе около 0,3 мкг/кг, около 0,5 мкг/кг, около 0,6 мкг/кг, около 1,0 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг, около 2,25 мкг/кг, около 2,4 мкг/кг, около 3,0 мкг/кг, около 3,38 мкг/кг, около 3,5 мкг/кг, около 3,75 мкг/кг, около 4 мкг/кг, около 4,25 мкг/кг, около 4,5 мкг/кг, около 4,75 мкг/кг, около 5 мкг/кг или любой промежуточной дозе. После начального введения биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц внутривенно в более высокой дозе, такой как около 1,0 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг, около 2,25 мкг/кг, около 2,5 мкг/кг, около 2,75 мкг/кг, около 3 мкг/кг, около 3,25 мкг/кг, около 3,38 мкг/кг, около 3,5 мкг/кг, около 3,75 мкг/кг, около 4 мкг/кг, около 4,25 мкг/кг, около 4,5 мкг/кг, около 4,75 мкг/кг, около 5 мкг/кг, около 7,5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 11,25 мкг/кг, около 20 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 120 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 200 мкг/кг или любой промежуточной дозе.

В другом варианте осуществления после начального введения биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц подкожно в более высокой дозе, такой как около 1,2 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг, около 2,5 мкг/кг, около 5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 15 мкг/кг, около 20 мкг/кг, около 25 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 55 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 120 мкг/кг, около 135 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 240 мкг/кг, около 270 мкг/кг, около 300 мкг/кг, около 350 мкг/кг, около 400 мкг/кг, около 405 мкг/кг, около 720 мкг/кг, около 800 мкг/кг, около 1000 мкг/кг, около 1200 мкг/кг, около 1600 мкг/кг, около 2000 мкг/кг, около 2400 мкг/кг или любой промежуточной дозе.

В еще одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят внутривенно с первым ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением со вторым более высоким ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц в третьей более высокой дозе. Например, биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить внутривенно со ступенчатым наращиванием дозы около 0,5 мкг/кг, около 1,0 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг, около

2,25 мкг/кг, около 2,5 мкг/кг, около 2,75 мкг/кг, около 3,0 мкг/кг, около 3,25 мкг/кг, около 3,5 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим внутривенным введением со вторым ступенчатым наращиванием дозы около 5 мкг/кг, около 7,5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 12,5 мкг/кг, около 15 мкг/кг или любой

5 промежуточной дозе с последующим еженедельным внутривенным введением с дозой около 15 мкг/кг, около 20 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 120 мкг/кг, около 180 мкг/кг или любой промежуточной дозе.

В еще одном варианте осуществления биспецифическое антитело к

10 GPRC5DxCD3 вводят внутривенно с первым ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением со вторым ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением с третьим ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением препарата раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц в более высокой четвертой дозе. Например,

15 биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить внутривенно с первым ступенчатым наращиванием дозы около 0,3 мкг/кг, около 0,6 мкг/кг, около 1,2 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг, около 1,75 мкг/кг, около 2,0 мкг/кг, около 2,25 мкг/кг, около 2,5 мкг/кг, около 2,75 мкг/кг, около 3 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим внутривенным введением со вторым ступенчатым наращиванием

20 дозы около 5 мкг/кг, около 7,5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 12,5 мкг/кг, около 15 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим внутривенным введением с третьим ступенчатым наращиванием дозы около 40 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 70 мкг/кг, около 80 мкг/кг или любой

25 промежуточной дозе с последующим внутривенным введением в дозе около 150 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 200 мкг/кг или любой промежуточной дозе раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц.

В еще одном варианте осуществления биспецифическое антитело к

GPRC5DxCD3 вводят подкожно со ступенчатым наращиванием дозы с

30 последующим введением раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц в более высокой дозе. Например, биспецифическое антитело к

GPRC5DxCD3 можно вводить подкожно со ступенчатым наращиванием дозы около 1,5 мкг/кг, около 5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 20 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 60 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим подкожным введением в дозе около 5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 15 мкг/кг,

около 20 мкг/кг, около 25 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 40 мкг/ кг, около 45 мкг/кг, около 50 мкг/кг, около 55 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, 120 мкг/кг, около 135 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 240 мкг/кг, около 300 мкг/кг, около 270 мкг/кг, около 360 мкг/кг, около 400 мкг/кг, около 405 мкг/кг, около 5 420 мкг/кг, около 480 мкг/кг, около 540 мкг/кг, около 600 мкг/кг, около 760 мкг/кг, около 920 мкг/кг, около 1000 мкг/кг, около 1200 мкг/кг, около 1600 мкг/кг, около 2000 мкг/кг, около 2400 мкг/ кг или любой промежуточной дозе.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят подкожно с первым ступенчатым наращиванием дозы с 10 последующим введением со вторым ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц в третьей более высокой дозе. Например, биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить подкожно со ступенчатым наращиванием дозы около 1,5 мкг/кг, около 5 мкг/кг, около 10 мкг/кг, около 15 мкг/кг или любой 15 промежуточной дозе с последующим подкожным введением с более высоким ступенчатым наращиванием дозы около 30 мкг/кг, около 40 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 60 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим подкожным введением в дозе около 100 мкг/кг, около 135 мкг/кг, около 240 мкг/кг, около 300 мкг/кг, около 400 мкг/кг, около 405 мкг/кг, около 800 мкг/кг, около 20 1000 мкг/кг, около 1200 мкг/кг, около 1600 мкг/кг, около 2000 мкг/кг, около 2400 мкг/кг или любой промежуточной дозе раз в неделю.

В еще одном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят подкожно с первым ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением со вторым ступенчатым наращиванием дозы с 25 последующим введением с третьим ступенчатым наращиванием дозы с последующим введением раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц в более высокой четвертой дозе. Например, биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно вводить подкожно с первым ступенчатым наращиванием дозы около 1,5 мкг/кг, около 4 мкг/кг, около 6 мкг/кг, около 8 мкг/кг, около 30 10 мкг/кг, около 12 мкг/кг, около 14 мкг/кг, около 16 мкг/кг, около 18 мкг/кг, около 20 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим подкожным введением со вторым ступенчатым наращиванием дозы около 30 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 75 мкг/кг, около 100 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим подкожным введением с третьим ступенчатым наращиванием

дозы около 150 мкг/кг, около 200 мкг/кг, около 250 мкг/кг, около 300 мкг/кг, около 350 мкг/кг, около 400 мкг/кг или любой промежуточной дозе с последующим подкожным введением в дозе около 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, около 700 мкг/кг, около 800 мкг/кг, около 900 мкг/кг, около 1000 мкг/кг, около 1200 мкг/кг, около 1600 мкг/кг, около 2000 мкг/кг, около 2400 мкг/кг или любой промежуточной дозе раз в неделю.

В дополнительном варианте осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят в течение времени, достаточного для достижения полного ответа, строгого полного ответа, очень хорошего частичного ответа, частичного ответа, минимального ответа или стабильного статуса заболевания, и его можно продолжать до прогрессирования заболевания или отсутствия пользы для пациента. Статус заболевания может быть определен любым приемлемым способом, известным специалистам в данной области, с учетом настоящего описания, включая, например, анализ концентраций моноклонального белка в сыворотке и моче, уровнем М-белка, уровнем GPRC5D.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят в течение времени, достаточного для достижения полного ответа, который характеризуется негативным статусом минимального остаточного заболевания (MRD). Негативный статус MRD может быть определен любым способом, подходящим способом, известным специалистам в данной области, с учетом настоящего описания. В некоторых вариантах осуществления негативный статус MRD определяют с помощью секвенирования нового поколения (NGS). В других вариантах осуществления негативный статус MRD определяют с помощью EuroFlow — чувствительного проточно-цитометрического теста. В некоторых вариантах осуществления негативный статус MRD определяют на уровне  $10^{-4}$  клеток,  $10^{-5}$  клеток или  $10^{-6}$  клеток. В одном варианте осуществления введение GPRC5DxCD3 можно продолжать после достижения негативного статуса MRD в качестве поддерживающей терапии. В другом варианте осуществления введение GPRC5DxCD3 прекращают после достижения негативного статуса MRD.

Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 можно также вводить профилактически, чтобы снизить риск развития рака, такого как вялотекущая множественная миелома (SMM), замедлить начало развития событий при прогрессировании рака и/или снизить риск рецидива в случае ремиссии рака.

## Комбинации

В некоторых вариантах осуществления способ заявки дополнительно включает введение субъекту одного или более других противораковых терапевтических средств.

- 5 Одно или более других противораковых терапевтических средств могут включать, без ограничений, трансплантаты аутологичных стволовых клеток (ASCT), облучение, хирургическое вмешательство, химиотерапевтические агенты, терапии CAR-T-клетками, клеточные терапии, иммуномодулирующие агенты, нацеленные на рак терапии и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления
- 10 способ заявки дополнительно введение субъекту терапевтического средства, которое снижает или истощает клетки Treg, такое как циклофосфамид в малой дозе.

- Одно или более других противораковых терапевтических средств могут включать, без ограничений, селинексор, белантамаба мафодотин-blmf,
- 15 изатуксимаб, венетоклакс, леналидомид, талидомид, помалидомид, бортезомиб, карфилзомиб, элотузумаб, иксазомиб, мельфалан, СС-92480, дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, гидроксиданорубицин, преднизон, ритуксимаб, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб, бафетиниб, саракатиниб, тозасертиб, данусертиб, цитарабин, даунорубицин, идарубицин, митоксантрон,
- 20 гидроксимочевину, децитабин, кладрибин, флударабин, топотекан, этопозид-б-тиогуанин, кортикостероид, метотрексат, б-меркаптопурин, азациитидин, триоксид мышьяка и полностью транс-ретиноевую кислоту и любые их комбинации.

- Таким образом, в настоящем документе предложена комбинация эффективного количества биспецифического антитела к GPRC5DхCD3 и
- 25 эффективного количества других противораковых терапий для применения в лечении гематологической злокачественной опухоли, такой как ММ, предпочтительно ММ, демонстрирующей рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией.

- Термины и фразы «в комбинации», «в комбинации с», «совместная
- 30 доставка» и «введение вместе с», используемые в настоящем документе, в контексте введения двух или более терапий или компонентов субъекту относятся к одновременному введению, перекрывающемуся во времени введению или последовательному введению двух или более терапий или компонентов. Термины «одновременное введение» или «одновременно вводимые» относятся к введению

двух или более терапий или компонентов в рамках одного периода лечения. Когда два компонента вводят «в рамках одного периода лечения», их могут вводить в отдельных композициях в соответствии с их собственными режимами введения, при условии, что периоды введения для двух компонентов заканчиваются в районе  
 5 одного и того же дня или в пределах небольшого периода, например в пределах 1 дня, 1 недели или 1 месяца. Термин «перекрывающееся во времени введение» относится к введению двух или более терапий или компонентов не в рамках одного общего периода лечения, но с по меньшей мере одним перекрывающимся периодом лечения. Термин «последовательное введение» относится к введению  
 10 двух или более терапий или компонентов одного за другим во время разных периодов лечения. Использование термина «в комбинации с» не ограничивает порядок введения терапий или компонентов субъекту. Например, первую терапию или компонент можно вводить перед, параллельно или одновременно или после введения второй терапии или компонента.

15 Термин «модель BLRM» относится к модели байесовской логистической регрессии, как описано в Neuenschwander et al. *Stat Med.* 2008. 27(13): 2420-39. В части 1 (повышение дозы) повышение дозы регулируется вероятностью ограничивающих дозу токсичностей (DLT) из модели BLRM с принципом EWOC (повышение с контролем передозировки). Модель BLRM с принципом EWOC  
 20 будет также реализована в части 2 (наращивание дозы). Следующая двухпараметрическая модель BLRM служит основой для расчета вероятности ограничивающих дозу токсичностей, когда запланированная для субъекта максимальная доза в ходе первого цикла равна  $d$ :

$$\text{logit}(\pi) = \alpha + \beta \log(d/d^*); \alpha \in \mathbb{R}, \beta > 0$$

25 где  $\pi$  — вероятность возникновения DLT за время оценки DLT при введении талкетамба как единственного агента с запланированной максимальной дозой  $= d$  в ходе первого цикла,  $\text{logit}(\pi) = \log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right)$ , и  $d^*$  — эталонная запланированная максимальная доза в ходе первого цикла.

30 Хотя изобретение описано в общих чертах, варианты осуществления изобретения будут дополнительно описаны в следующих примерах, которые не следует толковать как ограничивающие объем формулы изобретения.

## ПРИМЕРЫ

Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описанных в данном документе вариантов осуществления. Целью примеров является иллюстрация, а не ограничение описанных вариантов осуществления.

### Антитела и реагенты

Полностью гуманизованное IgG4 биспецифическое антитело к GPRC5D/CD3, талкетамаб, (описанное в патенте США № 10,562,968, содержание которого полностью включено в настоящий документ путем ссылки) было изготовлено компанией Janssen Pharmaceuticals. Оно было получено путем культивации рекомбинантных клеток яичника китайского хомячка с последующим выделением, хроматографической очисткой и введением в состав композиции. талкетамаб содержит GPRC5D-связывающее плечо GC5B596 и CD3-связывающее плечо CD3B219, аминокислотные последовательности которых представлены в таблице 3 и таблице 4 соответственно.

**Таблица 3. Последовательности GPRC5D-связывающего плеча талкетамаба**

	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
GC5B596	HCDR1	GYTMN	4
	HCDR2	LINPYNSDTNYAQKLQG	5
	HCDR3	VALRVALDY	6
	LCDR1	KASQNVATHVG	7
	LCDR2	SASYRYS	8
	LCDR3	QQYNRYPYT	9
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTM NWVRQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVALRV ALDYWGQGTLLTVSS	10
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVATHVGVW YQQKPGKAPKRLIYSASYRYSQVPSRFSGSGSGTEF TLTISNLPEDFATYYCQQYNRYPYTFGQGTKLEIK	11
	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTM NWVRQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVALRV ALDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	12

	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVATHVGV YQOKPGKAPKRLIYSASYRYSVPSRFSGSGGTEF TLTISNLQPEDFATYYCQQYNRYPTFGQGKLEIK KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKGDSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	13

**Таблица 4. Последовательности CD3-связывающего плеча талкетамаба**

	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
CD3B219	HCDR1	TYAMN	14
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYAASVKG	15
	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	16
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	17
	LCDR2	GTNKRAP	18
	LCDR3	ALWYSNLWV	19
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAA SVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CARHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSS	20
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS LLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGQP	21
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAA SVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CARHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLK	22	
LC	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS LLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS	23	

### **Пример 1. Механизмы устойчивости и детерминанты ответа талкетемаба при множественной миеломе**

В данном исследовании продемонстрировано что экспрессия GPRC5D на поверхности клеток, по результатам измерения посредством проточной цитометрии, значительно выше на злокачественных клетках плазмы в различных стадиях заболевания (вновь диагностированное (ND), рецидивное/рефрактерное (RR) и рефрактерное к даратумумабу (DARA-R)), чем на нормальных клетках плазмы от здоровых доноров (Фиг.6А). Экспрессия GPRC5D также выше на клетках ММ, чем на других иммунных клетках (Фиг. 6Б). Такая селективная экспрессия делает рецептор удобной мишенью для иммунотерапии. Кроме того, талкетемаб продемонстрировал значительную активность в клеточных линиях GPRC5D+ (Фиг. 7).

Далее, выделяли мононуклеарные клетки костного мозга (BM-MNC) от 45 пациентов с ММ (содержащие ММ клетки, эффекторные клетки и иммуносупрессорные клетки) и анализировали характеристики опухолевых и иммунных клеток посредством проточной цитометрии. Затем клетки инкубировали с последовательными разбавлениями талкетемаба в течение 48 часов, после чего определяли лизис клеток CD138+ ММ посредством проточной цитометрии. Средний лизис при максимальной дозе составлял 61% (Фиг. 8), при этом диапазон составлял от -5 до 97%. Затем дополнительно исследовали механизмы устойчивости и детерминанты ответа талкетемаба.

Было дополнительно обнаружено, что предшествующее лечение и цитогенетические аномалии не влияют на опосредуемый талкетемабом лизис (Фиг. 9А–9Г). Более конкретно, не было обнаружено никаких различий в кривых доза — ответ между пациентами с ND ММ, пациентами с рецидивной/рефрактерной ММ без предшествующего лечения даратумумабом и пациентами с DARA-R ММ. Хотя уровень опосредуемой талкетемабом активации Т-клеток (определяемый CD25+) в образцах, полученных от пациентов ND, был несколько выше, чем для пациентов dара naïve RR, различий в дегрануляции Т-клеток (определяемой CD107+) между группами не обнаружено. Важно отметить, что наличие генетических аномалий высокого риска не препятствовало опосредуемому талкетемабом лизису клеток ММ. Это указывает на потенциальную пользу терапии с применением нацеленного на GPRC5D

биспецифического антитела для пациентов с предшествующим интенсивным лечением или пациентов с высоким риском.

На Фиг. 10А–10В показано влияние характеристик опухолевых и иммунных клеток. Уровень экспрессии мишени являлся важной детерминантой ответа, что показывает более эффективный лизис клеток ММ в образцах с уровнем экспрессии GPRC5D выше медианного значения (более темные точки) по сравнению с более низким уровнем экспрессии GPRC5D (более светлые точки). Менее эффективный лизис клеток ММ наблюдался в образцах с малым числом Т-клеток или малой величиной отношения эффектор : мишень (Е : Т), а также в образцах с большим числом клеток Treg, Т-клеток PD-1+, активированных Т-клеток HLA-DR+ и у пожилых пациентов. На эти детерминанты ответа также влияют опосредуемые талкетамабом активация и дегрануляция Т-клеток. Наибольшее влияние на эффективность талкетамаба имела вариабельность экспрессии GPR5D и число клеток Treg.

Как показано на Фиг. 11А–11Г, были проведены дополнительные эксперименты на линиях клеток и было дополнительно исследовано влияние клеток Treg на эффективность талкетамаба. Клетки Treg и CD4+CD25- эффекторные Т-клетки были выделены из лейкоцитарной пленки. Клетки Treg блокировали пролиферацию Т-клеток, подтверждая свою супрессорную функцию. Клетки Treg были значительно менее эффективны для уничтожения клеток ММ при перенаправлении талкетамабом по сравнению с Т-клетками CD4+CD25- (Фиг. 11В). Это сопровождалось понижением секреции IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 и гранзима В. Для пациентов с высоким числом клеток Treg могут оказаться полезными стратегии истощения клеток Treg, такие как введение циклофосфамида в малых дозах.

Для оценки влияния стромальных клеток костного мозга (BMSC) на активность талкетамаба клеточные линии ММ инкубировали совместно с РВМС и полученными от пациента BMSC. Прямой контакт клетка — клетка препятствовал лизису клеток ММ, тогда как косвенный контакт (вкладыш трансвел) не влиял на активность талкетамаба (Фиг. 12А и 12Б). Это указывает на необходимость контакта клетка — клетка для уменьшения опосредуемого талкетамабом лизиса клеток ММ, тогда как связанные с BMSC растворимые факторы сами по себе не снижали активности талкетамаба. Привносимая BMSC защита против опосредуемого талкетамабом лизиса может быть обусловлена приобретенной

устойчивостью клеток ММ (например, изменением уровня экспрессии мишени после адгезионных взаимодействий) и/или подавлением Т-клеток.

Дополнительные эксперименты показали, что контакт с BMSC приводил к снижению уровня экспрессии GPRC5D на клетках RPMI-8226 и MM.1S, но не на клетках UM9, что коррелирует с опосредуемой BMSC устойчивостью к талкетамабу клеток RPMI-8226 и MM.1S, но не клеток UM9. Однако опосредуемый талкетамабом лизис ингибировался BMSC без уменьшения уровня активации и дегрануляции Т-клеток, указывая на запуск внутренних клеточных механизмов устойчивости против цитотоксичных механизмов Т-клеток под действием BMSC. Аналогичные результаты были получены при отдельном анализе CD4 и CD8 Т-клеток. Без ограничений, накладываемых какими-либо теориями, прямой контакт клеток ММ с BMSC способствовал индукции устойчивости к талкетамабу по меньшей мере частично путем снижения уровня экспрессии GPRC5D на клетках ММ. Комбинированные стратегии с известными агентами против ММ могут улучшать эффективность нацеленного на GPRC5D биспецифического антитела.

Поскольку в данной области изучается все больше перенаправляющих Т-клетки биспецифических антител, нацеленных на различные опухолеассоциированные антигены, возник вопрос в наличии общих детерминант ответа между биспецифическими антителами. Была проведена одновременная оценка активности одного агента в 41 образце КМ как для талкетамаб, так и для нацеленного на ВСМА биспецифического антитела теклистамаба (отличающегося только в связывающем опухоль домене) (Фиг. 13А–13В). Индуцированный обоими агентами лизис клеток ММ сильно коррелировал. В 7 образцах оба агента показали низкую активность (лизис < 50%), а в 9 образцах наблюдалась очень хорошая активность (лизис > 80%). Сравнение характеристик между этими группами показало, что низкое соотношение E : Т и большое число клеток Treg значительно подавляли активность обоих биспецифических антител (Фиг. 13Б). Было также показано, что у продемонстрировавших низкую активность биспецифических антител пациентов уровни LDH были значительно выше (Фиг. 13В). В совокупности это предполагает, что пациент-специфические факторы могут определять ответ на перенаправляющие Т-клетки агенты, нацеленные на разные антигены.

Подводя итог, GPRC5D представляет собой перспективную мишень для иммунотерапевтических стратегий, а талкетамаб продемонстрировал выраженную *ex vivo* анти-ММ активность, независимо от стадии заболевания или цитогенетического риска. Наблюдались связанные с опухолью факторы (уровень экспрессии GPRC5D) и различия в составе микроокружения костного мозга (включая соотношение E : T и % клеток Treg), которые вносят вклад в вариабельность ответа на талкетамаб. Полученные данные также показывают, что стратегии, направленные на оптимизацию соотношения E : T (например, индукционная терапия) или истощение клеток Treg, могут улучшать ответ на биспецифические антитела при ММ.

### **Пример 2. Неклинические фармакологические исследования талкетамаба**

Биспецифическое антитело талкетамаб получали контролируемым обменом фрагментами антигенсвязывающих плеч из двух исходных антител: GC5B596, антитела к GPRC5D, полученного иммунизацией мыши с использованием ДНК GPRC5D человека и сверхэкспрессирующих GPRC5D базофильных клеток лейкоза крысы; и CD3B219, антитела к CD3 $\epsilon$ , полученного из общедоступного антитела SP34, дополнительно гуманизированного и аффинно созревшего. талкетамаб связывается с CD3 и GPRC5D человека и яванского макака, а также с GPRC5D грызунов, но не с CD3 грызунов (см. патент США № 10,562,968).

#### Связывание талкетамаба с линиями клеток множественной миеломы

талкетамаб специфически связывается с эндогенными экспрессирующими GPRC5D линиями клеток множественной миеломы дозозависимым образом, как продемонстрировали результаты проточной цитометрии для всех проверенных GPRC5D-положительных линий клеток (H929, MM.1R и OPM-2). Напротив, талкетамаб не связывается GPRC5D-отрицательными линиями клеток, клетками NALM-6 и Daudi.

#### Опосредуемая талкетамабом Т-клеточно-зависимая цитотоксичность GPRC5D-положительных линий клеток *in Vitro*

Потенциал зависимого от Т-клеток уничтожения талкетамабом клеток множественной миеломы определяли в анализе цитотоксичности на основе проточной цитометрии. талкетамаб в повышающихся концентрация инкубировали с пан-Т-клетками от 6 здоровых доноров, 3 GPRC5D-положительными и 2 GPRC5D-отрицательными линиями клеток при соотношении эффектор : мишень (E : T) 5 : 1. Эти результаты показали, что талкетамаб вызывает гибель клеток

GPRC5D-положительных линий клеток через 48 часов со средним значением полумаксимальной эффективной концентрации ( $EC_{50}$ ) (или 20% максимальной эффективной концентрации —  $EC_{20}$ ) для H929, MM.1R, OPM-2, равным 0,057 (0,029), 0,015 (0,007) и 0,214 (0,091) нМ соответственно. Лизис клеток не

5 наблюдался в линиях клеток отрицательного контроля (GPRC5D-отрицательных) или с контрольными антителами, несущими неродственное плечо (нуль), сопряженное с GPRC5D или CD3. Для оценки потенциала активации Т-клеток талкетамабом клетки снимали с этого анализа после 48 часов инкубации и анализировали с помощью проточной цитометрии на уровень экспрессии маркера

10 активации Т-клеток (CD25). талкетамаб (но не нулевые молекулы, используемые в качестве отрицательного контроля) индуцировал сильную активацию Т-клеток со средними значениями  $EC_{50}$  ( $EC_{20}$ ) для H929, MM.1R, OPM-2, равными 0,082 (0,035), 0,014 (0,006) и 0,288 (0,168) нМ соответственно, при инкубировании с GPRC5D-положительными клетками множественной миеломы и пан-Т-клетками

15 здоровых доноров. Этого не наблюдалось в случае 2 клеток, используемых в качестве отрицательного контроля (NALM-6 и Daudi). *In vitro* высвобождение цитокинов оценивали в супернатанте из анализа опосредуемого Т-клетками уничтожения (с использованием Т-клеток от 6 здоровых доноров) с клетками H929. Полученные значения средних  $EC_{50}$  ( $EC_{20}$ ) составляли: интерферон (IFN)- $\gamma$ :

20 1,120 (0,615) пг/мл; фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ : 1,545 (0,805) пг/мл; интерлейкин (IL)-1 $\beta$ : 0,720 (0,462) пг/мл; IL-2: 1,962 (1,380) пг/мл; IL-4: 1,867 (1,733) пг/мл; IL-6: 0,684 (0,441) пг/мл; IL-8: 0,440 (0,273) пг/мл; IL-10: 1,082 (0,670) пг/мл. талкетамаб не вызывал значительной активации Т-клеток в отсутствие целевых GPRC5D-положительных клеток в анализе *in vitro* или в

25 анализе цельной крови. Эти результаты демонстрируют специфичность талкетамаба. Влияние талкетамаба на цитотоксичность, активацию Т-клеток и высвобождение цитокинов также проверяли в анализе *in vitro* с использованием цельной крови от здоровых доноров. Цельную кровь инкубировали с GPRC5D-положительными клетками множественной миеломы (H929) при соотношении

30 E : T 5 : 1 с повышающимися концентрациями талкетамаба в течение 48 часов. Индуцируемая талкетамабом гибель клеток в GPRC5D-положительных линиях через 48 часов. Средние значения  $EC_{50}$  ( $EC_{20}$ ) для здоровых доноров составляли: для цитотоксичности — 0,389 (0,131) нМ, для цитокина IL-10 — 0,107 (0,032) нМ и для активации Т-клеток — 0,236 (0,083) нМ.

Опосредуемая талкетамабом Т-клеточно-зависимая цитотоксичность образцов  
линий клеток первичной множественной миеломы

Цитотоксический эффект талкетамаб также оценивали в анализе *ex vivo* с использованием замороженных образцов костного мозга (моноклеарных клеток) от пациентов с множественной миеломой (n = 6) и Т-клеток от здоровых доноров (при соотношении 1 : 1). Полученные результаты показали, что талкетамаб стимулирует дозозависимое сокращение количества GPRC5D-положительных клеток первичной множественной миеломы, что коррелировало с активацией Т-клеток через 48 часов. Средние значения концентраций EC<sub>50</sub> (EC<sub>20</sub>) составляли: для цитотоксичности — 0,127 (0,041) нМ; для активации Т-клеток — 0,061 (0,016) нМ. Контрольные нулевые антитела не оказывали никакого эффекта на цитотоксичность или активацию Т-клеток, указывая, что эффект индуцированной гибели клеток специфичен для талкетамаб.

15 Зависимость эффективности уничтожения и активации Т-клеток от концентрации талкетамаб

Для оценки того, могут ли высокие концентрации талкетамаб приводить к насыщению эпитопов на целевых клетках или Т-клетках и ингибировать формирование синапсов, проводили анализ опосредованной Т-клетками цитотоксичности с использованием клеток H929 с повышающимися концентрациями талкетамаб вплоть до 532 нМ. талкетамаб продемонстрировал дозозависимые цитотоксичность и активацию Т-клеток вплоть до максимальной концентрации 532 нм, эффекта насыщения эпитопов не наблюдалось.

Влияние талкетамаб на модели ксенотрансплантата множественной миеломы *in Vivo*

25 Эффективность биспецифического антитела к GPRC5D x CD3, талкетамаб, оценивали в 3 моделях GPRC5D-положительной множественной миеломы человека в гуманизированных по моноклеарным клеткам периферической крови (PBMC) мышам NOD scid gamma (NSG, NOD.Cg-Prkdcscid). Использовали две модели: модель профилактики, в которой лечение начинали в момент имплантации опухолевых клеток (H929), или модель развитой опухоли, в которой лечение начинали после образования пальпируемых опухолей (MM.1S и RPMI 8226).

Для модели профилактики множественной миеломы с клетками H929 мышам трансплантировали 10 миллионов клеток PBMC за неделю до инокуляции опухоли 5 x 10<sup>6</sup> клетками H929 подкожно. Терапию талкетамабом с дозами 0,1, 1

или 10 мкг на мышь (что соответствует 0,005, 0,05 или 0,5 мг/кг) начинали немедленно и в дальнейшем повторяли каждые 3–4 дня до общего количества 5 доз. талкетамаб вызывал полную блокаду формирования опухоли при уровнях дозы или 10, или 1 мкг/мышь, а доза 0,1 мкг/мышь либо блокировала  
 5 формирование опухоли, либо значительно замедляла ее рост по сравнению с контрольными мышами, получавшими фосфатно-солевой буфер (PBS) (средний уровень ингибирования роста опухоли 97,6% по сравнению с контрольными мышами,  $p < 0,01$ ).

Для модели развитой множественной миеломы с клетками MM.1S мышей  
 10 NSG инокулировали  $1 \times 10^7$  клетками подкожно. Спустя одну неделю трансплантировали 10 миллионов клеток РВМС. Через две недели после имплантации опухолевых клеток начинали лечение с использованием либо биспецифического антитела к GPCR5D x CD3, талкетамаба, (0,1, 1, 10 или 50 мкг на мышь), либо антитела к CD3 x нуль, либо антитела к GPCR5D x нуль (10 мкг на  
 15 мышь), которое в дальнейшем повторяли каждые 3–4 дня до общего количества 7 доз. Противоопухолевую активность наблюдали для уровней дозы биспецифического антитела талкетамаб 10 и 50 мкг/животное с 10 из 10 полными ответами (CR) (регрессия опухоли 100%) в каждой группе. Кроме того, доза 1 мкг на мышь значительно ингибировала рост опухоли на 65% по сравнению с  
 20 получавшими PBS контрольными животными ( $p \leq 0,05$ ), тогда как и биспецифическое антитело к CD3 x нуль, и биспецифическое антитело к GPCR5D x нуль не смогли подавить рост опухоли в модели.

Отдельное исследование регрессии с использованием целевых клеток RPMI 8226, экспрессирующих минимальный уровень белка GPCR5D, и очищенных Т-клеток человека от здоровых доноров в качестве эффекторных клеток, показало,  
 25 что талкетамаб не оказывал влияния на регрессию опухоли. GPCR5D присутствовал на низких уровнях. Дополнительные исследования по доклинической активности и детерминантам ответа талкетамаба в ММ описаны в работе Verkleij et al., *Blood Advances*, 2021, 5(8): 2196-2215, содержание которой  
 30 полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

### **Пример 3. Токсикология и фармакологическая безопасность**

#### Токсикология

Талкетамаб вводили в/в раз в неделю в течение 4 недель в не следующем принципам надлежащей лабораторной практики (GLP) исследованию по

переносимости у яванских макак, была получена хорошая переносимость вплоть до дозы 30 мг/кг. Никаких связанных с талкетамабом клинических признаков, значительных фармакодинамических эффектов (например, высвобождения цитокинов) или отрицательного влияния на параметры безопасности не  
5 наблюдалось. Другие заслуживающие упоминания изменения не носили отрицательного характера, в целом соответствовали ожидаемому механизму действия талкетамаб и включали в себя кратковременные и умеренные снижения уровня лимфоцитов. Было определено, что у яванского макака талкетамаб имеет приблизительно в 100 раз меньшую фармакологическую активность в отношении  
10 GPRC5D *in vivo*, по сравнению с человеком. Из-за низкой перекрестной реактивности, отсутствия отрицательного влияния и минимальных фармакодинамических эффектов, наблюдавшихся в данном исследовании, дальнейшие неклинические исследования безопасности талкетамаб у яванского макака для оценки риска для человека были признаны нецелесообразными.

15 Поэтому исследования по выявлению опасных факторов у яванского макака проводились с суррогатной молекулой, талкетамабом, который имел перекрестную реактивность с cGPRC5D и чья функциональная активность в клетках яванского макака была аналогична активности талкетамаб в клетках человека и была признана фармакологически значимой у яванского макака. В поисковом  
20 двухнедельном исследовании переносимости (2 еженедельные дозы по 0, 0,3, 3 и 10 мг/кг) и базовом исследовании в соответствии с принципами GLP продолжительностью 1 месяц, которое включало в себя оценки фармакологической безопасности (4 еженедельные дозы по 0, 10 и 30 мг/кг), была получена хорошая переносимость талкетамаб и отсутствие наблюдаемого  
25 влияния на параметры фармакологической безопасности (функции сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем).

В целом у яванского макака не наблюдалось устойчивой фармакодинамической или токсикологической реакции на исследуемое лекарственное средство (талкетамаб), которую обычно можно ожидать от молекул  
30 такого класса при таких высоких тестируемых дозах. Минимальный фармакодинамический ответ с суррогатной молекулой вероятно обусловлен низким уровнем экспрессии мишени или малым количеством клеток-мишеней (плазматических клеток) у здорового яванского макака. Таким образом, эти результаты подчеркивают ограничения применимости яванского макака для

получения полезной информации об оценке риска, связанного с нацеленностью на GPRC5D у пациентов с множественной миеломой (т. е. ограниченную переносимость результатов таких неклинических исследований токсичности на пациентов, у которых может иметься более высокая нагрузка клеток-мишеней).

#### 5 Переносимость в месте введения

В исследовании переносимости в месте введения однократная подкожная (п/к) инъекция талкетамаба (20 мг) хорошо переносилась у новозеландских белых кроликов. В местах инъекции не наблюдалось никаких отрицательных кожных явлений (наблюдение велось вплоть до 72 часов после введения), также не было  
10 никаких макро- или микроскопических проявлений в местах инъекции или в дренирующих лимфатических узлах. Поскольку кролик не является фармакологически значимым видом для нацеливания на GPRC5D талкетамаба, в этом исследовании оценивали только переносимость состава.

#### 15 Перекрестная реактивность с тканями, сывороточный, гемолитический и цитокинетический потенциал (исследования *in Vitro*)

Соответствующее принципам GLP *in vitro* исследование перекрестной реактивности с тканями человека показало окрашивание биотинилированным талкетамабом на мембранах и цитоплазме мононуклеарных лейкоцитов (вероятно, из-за связывания с CD3) в лимфоидных тканях человека (ткани лимфатических  
20 узлов, селезенки, тимуса, миндалин, ассоциированной с бронхами лимфоидной ткани в легких и ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани в желудочно-кишечном тракте), а также некоторых нелимфоидных тканях (мононуклеарные клетки в мочевом пузыре, молочной железе, прямой кишке, фаллопиевой трубе, почках, печени, яичнике, парашитовидной железе, периферическом нерве,  
25 гипофизе, плаценте, простате, слюнной железе, щитовидной железе, мочеточнике и матке (шейка, эндометрий)). Неожиданной перекрестной реактивности не наблюдалось.

Способность талкетамаба индуцировать высвобождение цитокинов в крови донора-человека оценивали с использованием формата гомогенного анализа.  
30 Также проверяли формат гетерогенного анализа. В формате гомогенного анализа талкетамаб индуцировал статистически значимый дозозависимый рост уровней в IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  относительно контроля.

Оценки популяционных значений EC<sub>20</sub> для талкетамаба составляли: 346,39 нМ для IL-1 $\beta$ , 195,49 нМ для IL-2, 519,20 нМ для IL-8, 6616,99 нМ для IFN $\gamma$  и

859,97 нМ для TNF $\alpha$ . Значения EC<sub>20</sub> для IL-6, IL-10 и IL-13 не могли быть рассчитаны из отсутствия подгонки 4-параметрической кривой. В формате гомогенного анализа относительно контроля талкетамаб индуцировал статистически значимое высвобождение 9 из 10 цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ ). Однако оценки популяционных значений EC<sub>20</sub> не могли быть рассчитаны для всех индуцированных цитокинов из отсутствия подгонки 4-параметрической кривой. Из-за наблюдаемой природы ответа (например, бифазный ответ, плохая подгонка кривой и сходный профиль для отрицательного контроля) биологическая значимость гомогенного анализа неясна.

талкетамаб не вызывал гемолиза в цельной крови человека и был совместим с сывороткой человека при концентрациях от 0,10 до 10 мг/мл.

В фармакокинетическом исследовании воздействие талкетамаба (максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке [C<sub>max</sub>] и площадь под кривой концентрация в сыворотке — время [AUC]) у яванского макака усиливалось с ростом дозы приблизительно пропорциональным дозе образом после в/в введения талкетамаба в виде однократной дозы 0,5 и 5 мг/кг в составе rHSA или 0,5 мг/кг в буфере для приготовления состава. Воздействие талкетамаба также усиливалось с ростом дозы приблизительно пропорциональным дозе образом после еженедельного введения талкетамаба в дозах от 0,5 до 30 мг/кг в поисковом 4-недельном исследовании переносимости. Время полужизни талкетамаба в сыворотке крови яванского макака оценивалось как 9–12 дней.

#### **Пример 4. Неклиническая иммуногенность**

Была выполнена предварительная оценка риска иммуногенности талкетамаба. Принимая во внимание сходство талкетамаба с естественными моноклональными антителами человека, риск иммуногенности ожидается на уровне от низкого до умеренного, аналогично другим терапевтическим моноклональным антителам для человека. В не следующем принципам GLP однократном фармакокинетическом исследовании талкетамаба результаты по иммуногенности показали, что у 8 из 12 получавших талкетамаб животных результаты теста на антитело к лекарственному средству (ADA) оказались положительными. В не следующих принципам GLP многодозовых исследованиях талкетамаба данные указывают на присутствие ADA (2 из 12 животных). Однако ни в одном из этих исследований уровень ADA не отслеживался. При сравнении с ADA-отрицательными животными в той же группе дозирования у всех ADA-

положительных животных наблюдалась либо меньшее воздействие лекарственного средства перед последней дозой на день 22, или более быстрое падение концентрации после дозы.

**Пример 5. Исследование фазы 1 талкетамба, вводимого в качестве монотерапии при рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломе**

Было проведено первое открытое многоцентровое исследование фазы 1 талкетамба с участием человека (FII) с введением его взрослым субъектам с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (NCT03399799). Исследование проводилось в двух частях, отдельно для в/в и п/к введения: повышение дозы (часть 1) и наращивание дозы (часть 2). Общей целью исследования была оценка безопасности талкетамба. Безопасность отслеживалась группой оценки исследования (SET). Схема плана повышения дозы представлена на Фиг. 1.

**15 Популяция субъектов**

Критерии включения и исключения для регистрации в исследовании субъектов описаны ниже.

*Критерии включения*

Возраст  $\geq 18$  лет.

20 Задokumentированный исходный диагноз множественной миеломы в соответствии с диагностическими критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG).

Субъекты с поддающейся измерению множественной миеломой, которые прогрессировали или не могли переносить все доступные известные терапии.

25 Оценка общего состояния 0 или 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

Клинические лабораторные показатели при скрининге:

<b>Гематология</b>	
<b>Гемоглобин</b>	$\geq 8,0$ г/дл ( $\geq 5$ ммоль/л) (обязательно без предварительного переливания эритроцитов в течение 7 дней до лабораторного исследования; было разрешено применение рекомбинантного эритропозтина человека).
<b>Тромбоциты</b>	$\geq 50 \times 10^9$ /л (обязательно без поддерживающего переливания или стимулирующего тромбоциты фактора в течение 7 дней до лабораторного

	исследования)
<b>Абсолютное количество нейтрофилов (ANC)</b>	$\geq 1,0 \times 10^9$ /л (предшествующая поддержка факторов роста была разрешена, но обязательно без поддержки в течение 7 до лабораторного исследования)
<b>Химический состав</b>	
<b>Уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы</b>	$\leq 3,0 \times$ верхний предел нормального состояния (ULN)
<b>Креатин</b>	$\geq 40$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> на основе расчета формулы модифицированной диеты при заболевании почек.
<b>Общий билирубин</b>	$\leq 2,0 \times$ ULN; за исключением субъектов с врожденной билирубинемией, такой как синдром Жильбера (в этом случае требовался прямой билирубин $\leq 1,5 \times$ ULN)
<b>Скорректированный уровень сывороточного кальция</b>	$\leq 14$ мг/дл ( $\leq 3,5$ ммоль/л) или свободный ионизированный кальций $< 6,5$ мг/дл ( $< 1,6$ ммоль/л)

- Женщины с репродуктивным потенциалом (WOCBP) должны были иметь отрицательный результат теста на беременность при скрининге и перед первой дозой исследуемого лекарственного средства с применением
- 5 высокочувствительного теста на беременность либо в сыворотке ( $\beta$ -хорионический гонадотропин человека [ $\beta$ -hCG]), либо в моче.
- Перед первой дозой исследуемого лекарственного средства: женщины с репродуктивным потенциалом и фертильные мужчины, ведущие активную половую жизнь, должны были дать согласие на применение высокоэффективного
- 10 способа контрацепции (частота неудач  $< 1\%$ /год) во время исследования и в течение 100 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Необходимо подписать форму информированного согласия (ICF), в которой
- указано, что он или она понимает цели и процедуры, которые требуются для исследования, и добровольно участвует в исследовании. Согласие необходимо
- 15 получить до начала любых исследований или процедур, связанных с исследованием, которые не являются частью стандартного лечения заболевания субъекта.

Готовность и возможность соблюдать указанные в настоящем протоколе запреты и ограничения.

*Критерии исключения*

Любой потенциальный субъект, удовлетворяющий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования:

5 Предшествующий синдром высвобождения цитокинов (CRS) 3-й степени или выше, связанный с любой терапией перенаправления Т-клеток (например, технологией перенаправления CD-3 или терапией CAR-T-клетками) или любой предшествующей нацеленной на GPRC5D терапией.

10 Предшествующая противоопухолевая терапия следующего типа перед первой дозой исследуемого лекарственного средства:  
генно-модифицированная адаптивная клеточная терапия (например, модифицированные химерным антигенным рецептором Т-клетки, натуральные киллерные клетки [NK]) в пределах 3 месяцев.

15 Нацеленная терапия, эпигенетическая терапия или лечение экспериментальным лекарственным средством или применение экспериментального медицинского устройства в пределах 21 дня или по меньшей мере 5 периодов полувыведения в зависимости от того, чей период является более коротким.

Лечение множественной миеломы моноклональными антителами в пределах 21 дня.

Цитотоксическая терапия в пределах 21 дня.

20 Терапия ингибиторами протеасом в пределах 14 дней.

Терапия иммуномодулирующими средствами в пределах 7 дней.

Радиотерапия в пределах 21 дня. Однако, если радиационный портал покрывал  $\leq 5\%$  резерва костного мозга, субъект соответствовал критериям независимо от даты окончания радиотерапии.

25 Вакцинирование живой ослабленной вакциной в пределах 4 недель или в соответствии с рекомендациями производителя продукта до первой дозы, во время лечения, или в пределах 100 дней после последней дозы талкетамба.

30 Токсичность от предшествующих противоопухолевых терапий должна быть приведена к исходным уровням или к 1-й степени или ниже, за исключением алопеции или периферической нейропатии.

Получение накопленной дозы кортикостероидов, эквивалентной  $\geq 140$  мг преднизолона, в пределах 14-дневного периода до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Наличие любого из перечисленного:

трансплантат аллогенных стволовых клеток не позднее 6 месяцев до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Субъекты, проходившие аллогенную трансплантацию, должны были отказаться от всех иммуносупрессивных лекарственных средств на 6 недель без признаков реакции «трансплантат против хозяина».

Трансплантат аутологичных стволовых клеток за  $\leq 12$  недель до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Поражение центральной нервной системы (CNS) или клинические признаки поражения мозговых оболочек множественной миеломой. При подозрении на любое из них требуется отрицательный результат магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего мозга и поясничной цитологии.

Плазмоклеточный лейкоз ( $> 2,0 \times 10^9$ /л плазматических клеток по стандартной дифференциальной диагностике), макроглобулинемия Вальденстрема, синдром РОЕМС (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок [М-белок] и изменения кожи) или первичный амилоидный амилоидоз легкой цепи (AL).

Известно, что они имеют сероположительную реакцию в отношении вируса иммунодефицита человека или синдрома приобретенного иммунодефицита. Инфекция гепатита В согласно определению в рекомендациях Американского общества клинической онкологии. В случае если инфекционный статус неясен, для определения инфекционного статуса необходимы количественные уровни. Активная инфекция гепатита С, определяемая положительным тестом на РНК вируса гепатита С (ВГС). Субъекты, ранее имевшие положительный результат на антитела к вирусу гепатита С, должны пройти тестирование на РНК ВГС.

Легочная недостаточность, требующая дополнительного применения кислорода для поддержания адекватного насыщения кислородом.

Известные аллергические реакции, гиперчувствительность или непереносимость талкетамаба или его эксципиентов.

Любое серьезное основное медицинское состояние, например:

Доказательства серьезной активной вирусной, бактериальной или неконтролируемой системной грибковой инфекции; активное аутоиммунное заболевание или задокументированная история аутоиммунного заболевания.

Психические расстройства (например, злоупотребление алкоголем или наркотиками), тяжелая деменция или измененное психическое состояние и любая другая проблема, которая ухудшит способность субъекта получать или переносить запланированное лечение в исследовательском центре, понимать информированное согласие или любое условие, участие в котором, по мнению исследователя, не отвечало бы интересам субъекта (например, поставит под угрозу благополучие) или которое может предотвратить, ограничить или запутать оценки, указанные в протоколе.

Беременность, грудное вскармливание либо планирование беременности во время участия в данном исследовании или в пределах 100 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Планирование мужчиной зачатия ребенка во время участия в этом исследовании или в пределах 100 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Обширная хирургическая операция не позднее 2 недель перед первой дозой, или не полное восстановление после операции, или хирургическая операция, запланированная на время, когда ожидается участие субъекта в исследовании, или в пределах 2 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства. (Примечание. Допускаются к участию субъекты с запланированными хирургическими вмешательствами, которые проводятся под местной анестезией.)

Субъекты также должны согласиться не участвовать в донорстве крови или компонентов крови во время исследования и в течение 100 дней после последних доз исследуемого лекарственного средства.

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Было обеспечено выполнение всех критериев включения/исключения на момент проведения скрининга и перед первой дозой исследуемого лекарственного средства. При таком изменении клинического статуса субъекта (включая любые имеющиеся результаты лабораторных исследований или получение дополнительной медицинской документации) после проведения скрининга, но перед первой дозой исследуемого лекарственного средства, что он или она более не соответствуют всем критериям допустимости, при необходимости возможно введение поддерживающего лечения в соответствии с локальными стандартами лечения, чтобы дать возможность добиться соответствия критериям допустимости и однократно повторить лабораторный(-ые)

анализ(-ы), чтобы определить, подходит ли субъект для участия в исследовании. Если критерии включения/исключения не удовлетворялись после дополнительной оценки, субъект должен был быть исключен из участия в исследовании.

#### Фармакокинетика, иммуногенность и занятость рецепторов

##### 5 *Оценки*

Отбирали образцы крови и сыворотки для анализа фармакокинетики талкетамаба, занятости рецепторов (RO) и иммуногенности (оценка антител к талкетамабу). Образец для оценки фармакокинетики/иммуногенности также отбирали при каждом наблюдении явления подозреваемой реакции на инфузию (IRR) или синдрома высвобождения цитокинов (CRS) в ходе исследования (в случае явления CRS образцы отбирали в начале, через 24 часа и через 72 часа). Кроме того, образцы для оценки фармакокинетики и иммуногенности также отбирали во время визита для завершения лечения после прекращения введения исследуемого лекарственного средства. Фактические даты и время сбора проб крови указывали в бланках заявки на проведение лабораторного анализа. Собранные пробы хранили при установленных контролируемых температурных условиях, указанных в лабораторном руководстве.

Для измерения концентраций талкетамаба в сыворотке отбирали пробы венозной крови. Пробу сыворотки делили на 2 равные аликвоты (1 для фармакокинетики; 1 для резервирования). В тех временных точках, в которых оценивали концентрацию в сыворотке и количество антител к талкетамабу, отбирали одну пробу крови и делили сыворотку на 3 равные аликвоты (по 1 для фармакокинетики, антител к исследуемому лекарственному средству и резервирования).

Собирали пробы крови для RO. Аспират костного мозга также можно проанализировать на фармакокинетику, если это осуществимо. Данные использовали для механистического моделирования фармакокинетики/фармакодинамики. Пробы, собранные для анализов концентрации талкетамаба в сыворотке, а также антитело к талкетамабу можно использовать для оценки на растворимый антиген созревания В-клеток (sBCMA) или для оценки аспектов безопасности или эффективности, касающихся проблем, возникающих в течение или после периода исследования, при дальнейшей характеристике иммуногенности.

### *Аналитические процедуры*

Фармакокинетика: образцы сыворотки были проанализированы для определения концентраций талкетамба с помощью прошедшего валидацию, специфического и чувствительного способа иммуноанализа спонсором или под его наблюдением.

Иммуногенность: обнаружение и характеризацию антител к антителу к талкетамба проводили с использованием прошедших валидацию или надлежащим образом квалифицированных спонсором или под его наблюдением способов анализа. Во всех пробах, собранных для обнаружения антител к талкетамба, также возможно измерение концентрации в сыворотке талкетамба, чтобы обеспечить интерпретацию данных по антителам.

### *Фармакокинетические параметры*

Пробы крови собирали у всех субъектов для измерения концентрации в сыворотке талкетамба для анализа фармакокинетики. У субъектов оценивали фармакокинетические параметры, а описательную статистику рассчитывали для каждого уровня дозы. Также могло быть выполнено исследование корреляции  $C_{\max}$  и AUC с дозой. Фармакокинетические параметры включают, без ограничений,  $AUC_{\text{inf}}$ ,  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{\text{tau}}$ ,  $C_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ , время достижения  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ), CL (для в/в введения), CL/F (для п/к введения), объем распределения в стационарном состоянии ( $[V_{\text{ss}}]$  для в/в введения); и рассчитывали  $V_{\text{ss}}/F$  (для п/к введения), если было получено достаточно данных для оценки. (AUC: площадь под кривой зависимости «концентрация в сыворотке — время»;  $AUC_{\text{inf}}$ : площадь под кривой зависимости «концентрация в сыворотке — время» от нуля до бесконечности с экстраполяцией конечной фазы;  $AUC_{(0-t)}$ : площадь под кривой зависимости «концентрация — время» от нуля до времени  $t$ ;  $AUC_{\text{tau}}$ : площадь под кривой зависимости «концентрация в сыворотке — время» в течение периода времени интервала дозирования ( $\text{tau}$ ) в стационарном состоянии;  $C_{\max}$ : максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке;  $T_{1/2}$ : период полужизни;  $T_{\max}$ : время до достижения  $C_{\max}$  (множество доз); CL: общий системный клиренс лекарственного средства после внутривенного введения;  $V_{\text{ss}}$ : объем распределения в стационарном состоянии).

### *Оценки иммуногенности / антитела к талкетамба*

Антитела к талкетамба оценивали в пробах сыворотки, собранных у всех субъектов в соответствии с графиком. Кроме того, пробы сыворотки также

собирали во время заключительного визита у субъектов, которые прекратили лечение или выбыли из исследования. Эти пробы были исследованы спонсором или уполномоченным лицом спонсора.

5 Был проведен скрининг проб сыворотки на наличие антител, связывающихся с талкетамабом, и был зафиксирован титр в подтвержденных положительных пробах. ADA-положительные (положительные по антителам к лекарственному средству) пробы исследовали на нейтрализующие антитела к талкетамабу. Анализ иммунного ответа можно проводить на пробах для фармакокинетики, собранных в другие временные точки, если это необходимо.

#### 10 *Занятость рецепторов (RO)*

Пробы цельной крови анализировали на RO посредством проточной цитометрии. Пробы собирали для оценки RO для количественного определения связывания терапевтических средств с CD3 на клеточной поверхности. В ходе части 2 пробы для RO собирали, если результаты по пробам для RO из части 1 15 были исчерпывающими и значимыми по ответу на лекарственное средство. Пробу брали у всех субъектов на основании появляющихся данных перед первой внутривенной (в/в) праймирующей дозой, а также для некоторых субъектов, получавших более высокие подкожные (п/к) дозы.

#### Оценки биомаркеров

20 Оценки биомаркеров выполняли как в части 1, так и в части 2. Оценки биомаркеров были сконцентрированы на нескольких основных целях: 1) оценка продукции цитокинов в ответ на введение исследуемого лекарственного средства; 2) оценка иммунных ответов, указывающих на перенаправление Т-клеток, на предмет потенциального вклада в ответ на исследуемое лекарственное средство; 3) 25 определение благоприятного клинического эффекта исследуемого лекарственного средства у субъектов с цитогенетическими модификациями (del17p, t(4;14), t(14;16) или другими молекулярными подтипами высокого риска); и 4) определение способности исследуемого лекарственного средства снижать минимальное остаточное заболевание (MRD) у субъектов, у которых наблюдался по меньшей 30 мере полный ответ (CR). Все оценки биомаркеров проводили в центральной лаборатории. При необходимости могут быть собраны дополнительные образцы биомаркеров, чтобы можно было понять необъясненное явление, и, в частности, дополнительную (-ые) пробу (-ы) для анализа на цитокины собирали в любое

время при появлении или регистрации предположительных явлений IRR или CRS в ходе исследования.

Анализы на биомаркеры зависели от доступности соответствующих реактивов и материалов для анализа на биомаркеры, и их могли откладывать или не проводить, если в ходе исследования или по его окончании становилось ясно, что анализ не будет иметь достаточной научной ценности для оценки биомаркеров, или если не было достаточного количества проб или отвечающих на лечение пациентов для адекватной оценки биомаркеров. В случае, если исследование было прекращено на ранней стадии или показало плохую предварительную клиническую противоопухолевую активность, выполнение оценки биомаркеров основывалось на обосновании и предполагаемой применимости данных.

#### *Дополнительные образцы*

На основании новых научных данных спонсор может запрашивать дополнительный материал из ранее собранных образцов костного мозга во время или после завершения исследования для ретроспективного анализа. В этом случае такие анализы были бы специфичны для исследования, относящегося к исследуемому (-ым) препарату (-ам) или исследуемым заболеваниям.

#### *Фармакодинамические маркеры*

Пробы сыворотки собирали до и во множестве временных точек после введения талкетамаба на стадии ступенчато наращиваемых доз или полных лечебных доз в соответствии с графиком.

Цитокины обнаруживали и измеряли с использованием мультиплексных панелей аналитов (технология Luminex или MEsoScaleDiscovery). Контролируемые показатели включали, без ограничений, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ , IL-10, и IL-2R $\alpha$ , которые могут давать информацию об относительной активации иммунных клеток.

Пробы цельной крови и образцы аспириатов костного мозга можно проанализировать для оценки популяций опухолевых и иммунных клеток посредством проточной цитометрии и/или времяпролетной цитометрии (CyTOF), чтобы определить, приводит ли лечение с помощью талкетамаба к повышению противоопухолевой активности посредством перенаправления опосредованного Т-клетками уничтожения GPRC5D-положительных клеток множественной миеломы и повышенной активации цитотоксических Т-клеток. Для исследования того, как

это может повлиять на ответ на лекарственное средство, также можно проводить анализы функциональности Т-клеток крови.

При этих анализах пробы цельной крови, собранные до и после введения талкетамаба, анализировали с использованием многоцветной проточной  
 5 цитометрии для оценки иммунных популяций, включая, без ограничений, все Т-клетки CD8+, CD4+ и регуляторные Т-клетки, а также субпопуляции интактных Т-клеток и Т-клеток памяти. Кроме того, также измеряли маркеры активации/истощения, включая CD25, PD-1, TIM-3, LAG-3, HLA-DR и CD38 на субпопуляциях CD8+ и CD4+, а также интактных Т-клеток/Т-клеток памяти.

#### 10 *Прогностические биомаркеры*

Известно, что некоторые генетические мутации/транслокации приводят к плохому прогнозу терапии и рефрактерности множественной миеломы. Таким образом, можно выполнять секвенирование ДНК/РНК из опухолевых клеток для анализа транслокации/мутации/генома для оценки того, отвечают ли  
 15 специфические молекулярные подгруппы, такие как del17p, t(4;14), t(14;16) или другие связанные с риском мутации/транслокации, на лечение и выявление потенциальных прогностических биомаркеров ответа и/или устойчивости.

Первоначальную экспрессию GPRC5D и PD-L1 на плазматических клетках также можно измерять посредством проточной цитометрии на клетках  
 20 множественной миеломы в образцах костного мозга для определения того, является ли уровень экспрессии антигена или повышенная экспрессия лиганда контрольной точки прогностическим биомаркером ответа.

Исходное иммунофенотипирование, включая, без ограничений, по частоте и активации/истощению субпопуляций Т-клеток, также можно выполнять на  
 25 аспиратах костного мозга для определения потенциальных прогностических биомаркеров ответа и/или устойчивости.

#### *Минимальное остаточное заболевание*

Негативный статус минимального остаточного заболевания оценивали на местах в качестве потенциальной суррогатной замены параметра «выживаемость  
 30 без прогрессирования» (PFS). Исходные аспираты костного мозга будут использоваться для определения клонов миеломы, а образцы после лечения будут использоваться для оценки негативного статуса MRD у тех субъектов, у которых отмечался CR/строгий полный ответ (sCR). Свежий аспират костного мозга должен быть собран при скрининге, если это клинически осуществимо. Если

аспират костного мозга не был доступен при скрининге, то вместо него для оценки MRD необходимо было предоставить недекальцифицированную диагностическую ткань, например недекальцифицированные предметные стекла (аспират костного мозга, мазок-отпечаток или сгусток костного мозга), или фиксированный формалином заключенный в парафин блок (только срез сгустка костного мозга, без биопсии костного мозга). Минимальное остаточное заболевание будет контролироваться у субъектов с использованием секвенирования нового поколения по ДНК аспирата костного мозга. Если эта методика недоступна или сочтена научно малоценной, можно использовать альтернативные способы оценки MRD.

#### Фармакокинетическая/фармакодинамическая оценка

Чтобы понять и охарактеризовать соотношение уровень воздействия — ответ, были изучены фармакокинетические/фармакодинамические модели.

#### Оценка эффективности

Оценки заболевания проводили в конце каждого цикла лечения и перед началом следующего цикла. Оценки заболевания, запланированные по дням лечения, следует собирать до введения исследуемого лекарственного средства. Оценки заболевания будут проводиться центральной лабораторией вплоть до прогрессирования заболевания. В этом исследовании будут использованы критерии ответа, основанные на IMWG от 2016 г. Если было определено, что исследуемое лекарственное средство создает помехи анализу иммунофиксации, то CR будет определяться как исчезновение исходного М-белка, ассоциированного с множественной миеломой, на иммунофиксации, и на определение CR не будут оказывать влияния не связанные М-белки, вторичные по отношению к исследуемому лекарственному средству. Субъектам с рецидивом не следует отменять лечение, и оценки заболевания будут продолжаться до тех пор, пока прогрессирование заболевания не будет подтверждено.

Прогрессирование заболевания необходимо документировать единообразно во всех центрах, где проводится клиническое исследование. Примечание.

Появление новых или увеличение размера плазмцитом мягких тканей и очагов лизиса костной ткани, наблюдаемое во время цикла 1, не будет считаться прогрессированием заболевания. Спонсор будет использовать валидированный компьютерный алгоритм для оценки ответа на лечение.

*Измерения белка миеломы в сыворотке и моче*

Кровь и образцы 24-часовой мочи для измерений М-белка анализировали в центральной лаборатории. Обязательными были следующие анализы:

- электрофорез белков сыворотки;
- 5 электрофорез иммунофиксации сыворотки при скрининге и после этого, когда М-белок не поддается количественному определению;
- FLC-анализ сыворотки;
- количественное определение М-белка в 24-часовой моче посредством электрофореза;
- 10 электрофорез иммунофиксации мочи при скрининге и после этого, когда М-белок не поддается количественному определению;
- $\beta$ -микроглобулин сыворотки при скрининге; и
- количественное определение иммуноглобулинов сыворотки (IgG, IgA, IgM, IgE и IgD) при скрининге.

- 15 Пробы для количественного определения иммуноглобулинов сыворотки (IgG, IgA, IgM, IgE и IgD) также собирали при скрининге и затем каждые 4 недели для анализа на местах.

- Пробы крови и образцы 24-часовой мочи собирали до развития подтвержденного прогрессирующего заболевания. Прогрессирование заболевания на основании
- 20 только одного из лабораторных анализов подтверждали на по меньшей мере 1 повторном исследовании, которое проводили через 1–3 недели. Оценки заболевания продолжались и после рецидива при CR, пока прогрессирование заболевания не было подтверждено. Анализ иммунофиксации сыворотки и мочи и свободных легких цепей в сыворотке (FLC) проводили при скрининге и после
- 25 этого, при подозрении на CR (когда результаты электрофореза М-белка в сыворотке крови или 24-часовой моче [измеренные посредством электрофореза белков сыворотки или количественного определения М-белка в моче посредством электрофореза (UPEP)] были равны 0 или не поддавались количественной оценке). Для субъектов с множественной миеломой легких цепей можно проводить тест на
- 30 иммунофиксацию как в сыворотке, так и в моче.

*Сывороточный кальций с коррекцией на альбумин*

Пробы крови для вычисления уровня сывороточного кальция с коррекцией на альбумин собирали и анализировали в центральной лаборатории вплоть до развития подтвержденного прогрессирующего заболевания. Развитие

гиперкальциемии (скорректированный уровень кальция > 11,5 мг/дл [ $> 2,8$  ммоль/л]) может указывать на прогрессирование заболевания или рецидив, если его нельзя объяснить какой-либо другой причиной. Кальций связывался с альбумином, и только несвязанный (свободный) кальций был биологически активным; следовательно, уровень кальция в сыворотке необходимо скорректировать на аномальные уровни альбумина («скорректированный уровень сывороточного кальция»).

Измерение свободного ионизированного кальция было приемлемой альтернативой скорректированному уровню сывороточного кальция при определении гиперкальциемии. Уровни свободного ионизированного кальция, превышающие верхний предел нормы (ULN), считаются для данного исследования гиперкальциемическими.

#### *Исследование костного мозга*

Для всех субъектов получали аспират или биопсию костного мозга для клинических оценок и оценок биомаркеров. Определение клинической стадии (методами морфологии, цитогенетики и иммуногистохимии, или иммунофлуоресценции, или проточной цитометрии) может быть выполнено локальной лабораторией. Для подтверждения CR и sCR необходим образец аспирата костного мозга; забрать образец и получить результаты необходимо до введения следующей запланированной дозы исследуемого лекарственного средства. Образец аспирата костного мозга также собирали на день 1 цикла 3 и при прогрессировании заболевания, если это было показано клинически.

Кроме того, могли оценивать MRD во время предполагаемого CR/sCR, и для субъектов с подтвержденным CR/sCR затем получали дополнительный аспират костного мозга через 12 месяцев после C1D1 ( $\pm 1$  месяц) и впоследствии ежегодно ( $\pm 1$  месяц).

#### *Обследование скелета*

Полное обследование скелета (включая череп, весь позвоночный столб, таз, грудную клетку, плечевые кости, бедренные кости и все прочие кости, которые по подозрению исследователя затронуты заболеванием) должно выполняться в фазе скрининга и оцениваться на местах либо посредством рентгенографии, либо с помощью низкодозового КТ-сканирования без применения в/в контраста. Во время фазы лечения и до подтвержденного прогрессирования заболевания рентгеновское или КТ-сканирование выполняют на местах, когда это клинически показано на

основании симптомов, для документирования ответа или прогрессирования. Магнитно-резонансная визуализация была приемлемым способом оценки заболевания костей, и ее можно использовать по усмотрению исследователя; однако она не заменяет обследование скелета. Если при скрининге в дополнение к  
 5 полному обследованию скелета использовали радионуклидное сканирование костей, то для документирования состояния заболевания должны быть использованы оба способа. Эти исследования должны выполняться одновременно. Примечание. Радионуклидное сканирование костей не заменяет полное обследование скелета.

10 Могут присутствовать субъекты с прогрессирующим заболеванием, проявляющимся через симптомы боли из-за изменений в костях. Таким образом, в этих случаях прогрессирование заболевания может быть задокументировано с помощью обследования скелета или других рентгенографических исследований, в зависимости от симптомов, которые испытывает субъект. Если диагноз  
 15 прогрессирования заболевания был очевиден при проведении рентгенографических исследований, то подтверждающие рентгеновские обследования не требовались. В случаях, когда изменения были менее явными, могла потребоваться повторная рентгенография в течение от 1 до 3 недель.

*Документирование экстрамедуллярных плазмоцитом*

20 Места проявления известных экстрамедуллярных плазмоцитом должны быть задокументированы во время фазы скрининга. Для документирования экстрамедуллярных мест проявления заболевания можно использовать клиническое исследование или МРТ. Оценка методом КТ-сканирования была приемлемой альтернативой, если не было противопоказаний к использованию в/в  
 25 контраста. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)-КТ допускалась только при отсутствии доступа к просто КТ. Ультразвуковые исследования не были приемлемыми для документирования размера экстрамедуллярных плазмоцитом.

Экстрамедуллярные плазмоцитомы оценивали посредством клинического обследования или рентгеновской визуализации у всех субъектов с  
 30 плазмоцитомами в анамнезе или при клиническом показании при скрининге. Места проявления экстрамедуллярного заболевания исследуют, измеряют и оцениваются на местах каждые 4 недели (при медицинском осмотре) у субъектов с плазмоцитомами в анамнезе или, для других субъектов, по клиническим показаниям во время лечения вплоть до развития подтвержденного CR или

подтвержденного прогрессирующего заболевания. Если исследования можно проводить только рентгенологическими методами, то оценку экстрамедуллярных плазмоцитом можно проводить каждые 12 недель (+ 2 недели). Для каждого субъекта методика, использованная для оценки каждого места проявления

5 заболевания, была единообразной при всех визитах. Облученные или иссеченные очаги считались не поддающимися измерению и контролировались только на предмет прогрессирующего заболевания.

Для соответствия критериям частичного ответа (PR) или минимального ответа (MR) сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих

10 экстрамедуллярных плазмоцитом должна уменьшиться на по меньшей мере 50% или 25% соответственно, и новые плазмоцитомы не должны развиваться. Для соответствия критериям прогрессирующего заболевания либо сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом

15 должна на увеличиться по меньшей мере 50%, либо должна развиться новая плазмоцитомы, за исключением цикла 1. В тех случаях, когда задокументированы не все существующие экстрамедуллярные плазмоцитомы, но сумма произведений перпендикулярных диаметров задокументированных плазмоцитом увеличилась на по меньшей мере 50%, это также квалифицируют как прогрессирующее

заболевания.

20 *Критерии ответа на лечение множественной миеломы*

Ответ	Критерии ответа
Строгий полный ответ (sCR)	CR, как определено ниже, <i>плюс</i> нормальное соотношение FLC <i>и</i> отсутствие клональных плазмоцитов по данным иммуногистохимии, иммунофлуоресценции или 2–4-цветной проточной цитометрии
Полный ответ (CR)*	Отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче <i>и</i> исчезновение любых плазмоцитом мягких тканей <i>и</i> < 5% плазмоцитов в костном мозге
Очень хороший частичный ответ (VGPR)*	М-компонент сыворотки и мочи, обнаруживаемый путем иммунофиксации, но не на электрофорезе, или $\geq 90\%$ снижение М-белка в сыворотке <i>плюс</i> М-белок в моче < 100 мг/24 часа
Частичный ответ (PR)	Снижение М-белка в сыворотке $\geq 50\%$ и снижение М-белка в 24-часовой моче на $\geq 90\%$ или до < 200 мг/24 часа. Если М-белок в сыворотке и моче не поддаются измерению, требуется снижение на $\geq 50\%$ разности между уровнями вовлеченных и невовлеченных FLC вместо критериев М-белка. Если М-белок в сыворотке и моче не поддаются измерению и свободные легкие цепи в сыворотке также не поддаются измерению, вместо М-белка требуется снижение

Ответ	Критерии ответа
	на $\geq 50\%$ плазматических клеток (PC) костного мозга при условии, что исходное процентное содержание плазматических клеток костного мозга составляло $\geq 30\%$ . В дополнение к вышеуказанным критериям, требуется снижение размера плазмоцитом мягких тканей на $\geq 50\%$ , если такие плазмоцитомы изначально присутствовали.
Минимальный ответ (MR)	Снижение $\geq 25\%$ , но до $\leq 49\%$ М-белка в сыворотке и снижение М-белка в 24-часовой моче на 50–89%. В дополнение к вышеуказанным критериям, требуется снижение размера плазмоцитом мягких тканей на $\geq 25\%$ и до $\leq 49\%$ , если такие плазмоцитомы изначально присутствовали.
Стабильное заболевание (SD)	Не соответствует критериям CR, VGPR, PR, MR или PD
Прогрессирующее заболевание (PD) <sup>†</sup>	Увеличение на 25% от самого низкого значения ответа в любом из следующего: М-компонент сыворотки (абсолютное увеличение должно составлять $\geq 0,5$ г/дл). М-компонент мочи (абсолютное увеличение должно составлять $\geq 200$ мг/24 часа). Только у субъектов, не имеющих измеримого уровня М-белка в сыворотке и моче: различие между уровнями вовлеченных и невовлеченных FLC (абсолютное увеличение должно составлять $> 10$ мг/дл). Только у субъектов, не имеющих измеримого уровня М-белка в сыворотке и моче и не имеющих измеримого по уровням FLC заболевания: процентная доля PC в костном мозге (абсолютная процентная доля должна составлять $\geq 10\%$ ). Четко выраженное развитие новых очагов поражения костной ткани или плазмоцитом мягких тканей или четко выраженное увеличение размера существующих очагов поражения костной ткани или плазмоцитом мягких тканей. Развитие гиперкальциемии (скорректированный уровень сывороточного кальция $> 11,5$ мг/дл), которое может объясняться только PC пролиферативным расстройством.
CR — полный ответ; FLC — свободные легкие цепи; IMWG — Международная рабочая группа по миеломе; М-белок — моноклональный парапротеин; MR — минимальный ответ; PC — плазматическая клетка PD — прогрессирующее заболевание; PR — частичный ответ; sCR — строгий полный ответ; SD — стабильное заболевание; VGPR — очень хороший частичный ответ.	

Все категории ответа (CR, sCR, VGPR, PR и PD) требуют 2 последовательных оценок, полученных в любое время до организации любой новой терапии; для категорий CR, sCR, VGPR, PR и SD также требуется отсутствие известных признаков прогрессирующих или новых очагов поражения костной ткани, если были проведены рентгенографические исследования. Для категорий VGPR и CR требуются исследования сыворотки и мочи независимо от того, проводились ли измерения при заболевании на исходном уровне в сыворотке, моче, в обоих, либо ни в одной из них.

Чтобы ответ удовлетворял этим требованиям, рентгенографические исследования не требуются. Оценки костного мозга не требуется подтверждать. В случае PD, увеличения сывороточного М-компонента на величину 1 г/дл или более достаточно для определения рецидива, если исходный уровень М-компонента составляет  $\geq 5$  г/дл.

\*Пояснения к критериям IMWG для кодирования CR и VGPR у субъектов, у которых единственным измеримым показателем заболевания являются уровни FLC в сыворотке: CR у таких субъектов указывает на нормальное соотношение FLC от 0,26 до 1,65 в дополнение к критериям CR, перечисленным выше. Для постановки VGPR у таких субъектов требуется  $> 90\%$  снижение разности между уровнями вовлеченных и невовлеченных FLC. †Пояснения к критериям IMWG для кодирования PD: Критерии костного мозга для PD следует использовать только для субъектов, у которых заболевание нельзя измерить по М-белку и уровням FLC; «увеличение на 25%» относится к результатам по М-белку, FLC и костному мозгу, и не относится к очагам поражения костной ткани, плазмоцитомам мягких тканей или гиперкальциемии, а «наименьшее значение ответа» не обязательно должно быть подтвержденным значением.

<sup>a</sup> Присутствие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении каппа/лямбда. Для аномального соотношения каппа/лямбда по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции требуется минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное отношение, отражающее присутствие аномального клона, представляет собой отношение каппа/лямбда, составляющее  $> 4 : 1$  или  $< 1 : 2$ .

### **Клинический рецидив**

Клинический рецидив определяется согласно определению клинического рецидива в критериях IMWG (Durie 2006; Kumar 2016, Rajkumar 2011). В критериях IMWG для определения клинического рецидива требуется один или более следующих прямых индикаторов усиления заболевания или дисфункции конечного органа, которые считаются связанными с исходным плазмочитарным пролиферативным расстройством:

1. Развитие новых плазмоцитом мягких тканей или очагов поражения костной ткани по данным обследования скелета, МРТ или другой визуализации.
2. Четко выраженное увеличение размера существующих плазмоцитом или очагов поражения костной ткани. Четко выраженное увеличение определяется как 50% (и по меньшей мере 1 см) увеличение, измеренное последовательно, по сумме произведений поперечных диаметров измеримого очага поражения.
3. Гиперкальциемия ( $> 11,5$  мг/дл;  $> 2,875$  ммМ/л).
4. Уменьшение концентрации гемоглобина более чем на 2 г/дл (1,25 ммМ) или до менее 10 г/дл.
5. Повышение сывороточного креатинина на 2 мг/дл или более ( $\geq 177$  ммМ/л).
6. Гипервязкость.

У некоторых субъектов боль в костях может быть первоначальным симптомом рецидива в отсутствие любых вышеуказанных признаков. Однако боль в костях без подтверждения на визуализации является недостаточной для удовлетворения этим критериям в исследованиях.

## Цели и конечные показатели

Цели	Конечные показатели
<b>Первичная</b>	
<p>Часть 1 (повышение дозы): охарактеризовать безопасность талкетамаба и порекомендовать дозу (-ы) фазы 2 и схему.</p> <p>Часть 2 (наращивание дозы): дополнительно охарактеризовать безопасность талкетамаба в рекомендуемой (-ых) дозе (-ах) фазы 2 (RP2D).</p>	<p>Часть 1 (повышение дозы): частота и тип ограничивающей дозу токсичности (DLT), частота и тяжесть нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей.</p> <p>Часть 2 (наращивание дозы): частота и тяжесть нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей.</p>
<p>Охарактеризовать фармакокинетику и фармакодинамику талкетамаба.</p> <p>Оценить иммуногенность талкетамаба.</p> <p>Оценить предварительную противоопухолевую активность талкетамаба в RP2D в части 2.</p>	<p>Фармакокинетические параметры и фармакодинамические маркеры, включая, без ограничений, истощение экспрессирующих GPRC5D клеток, системные концентрации цитокинов и маркеры активации Т-клеток.</p> <p>Присутствие антител к талкетамабу</p> <p>Оценка ORR (по меньшей мере PR или лучше); CBR; DOR и TTR; и PFS, согласно определению в критериях ответа IMWG.</p>
<b>Вторичные</b>	
<p>Изучить взаимосвязь между фармакокинетикой, фармакодинамикой, профилем нежелательных явлений и клинической активностью талкетамаба.</p> <p>Исследовать прогностические биомаркеры ответа или устойчивости к талкетамабу.</p> <p>Исследовать иммунорегуляторную активность талкетамаба.</p> <p>Количественно оценить занятость рецепторов (RO), если это осуществимо.</p> <p>Оценить частоту негативности MRD.</p> <p>Оценить соотношение уровень воздействия — ответ.</p> <p>CBR — частота клинической эффективности; DOR — продолжительность ответа; TTR — время до ответа; PFS — выживаемость без прогрессирования; MRD — минимальное остаточное заболевание.</p>	

5

**Часть 1 (часть с повышением дозы) — схема дозирования**

В/в введение: систему анализа *in vitro* цельной крови от здоровых доноров-людей применяли для оценки начальной дозы на основе минимального предполагаемого уровня биологического эффекта (MABEL). Доза 0,5 мкг/кг в/в, вводимая в течение приблизительно 4 часов один раз каждые 2 недели, была выбрана на основе наименьшего среднего значения EC<sub>20</sub> согласно наиболее релевантному анализу среди активации Т-клеток, цитотоксичности и высвобождения цитокинов. Уровни дозы для последующих в/в введений раз в две недели были выбраны на основе изучения всех доступных данных, включая, без

10

ограничений, фармакокинетику, фармакодинамику, безопасность и данные о предварительной противоопухолевой активности. Предварительные результаты фармакокинетики первых доз у 3 субъектов (диапазон доз от 0,5 до 1,0 мкг/кг) после в/в введения талкетамаба раз в две недели показали, что  $T_{1/2}$  находилось в диапазоне от 2,12 до 6,47 дней. На основании профиля безопасности и предварительных фармакокинетических данных начали еженедельное в/в введение талкетамаба. Последующие уровни доз были выбраны на основе статистической модели с использованием всех доступных данных для идентификации безопасной и переносимой предполагаемой (-ых) дозы (доз) RP2D, определяемой (-ых) как доза (-ы) и схема (-ы) введения талкетамаба для характеристики в части 2.

П/к введение: талкетамаб вводили подкожно (п/к) по еженедельной схеме дозирования. Повышение дозы для когорты с п/к введением начинали с праймирующей дозы 1,5 мкг/кг, вводимой п/к на день 7, с последующей полной дозой 5 мкг/кг, вводимой п/к в дни 1, 8 и 15 21-дневного цикла. Последующие уровни п/к доз были выбраны на основе статистической модели с использованием всех доступных данных для идентификации безопасной и переносимой предполагаемой (-ых) дозы (доз) RP2D, определяемой (-ых) как доза (-ы) талкетамаба для характеристики в части 2.

Следующие уровни доз были протестированы на 182 пациентах, а дата завершения сбора данных для анализов была 18 апреля 2021 г.:

Раз в две недели, в/в (N = 26)	Еженедельно, в/в (N = 76)	Еженедельно, п/к (N = 63)	Раз в две недели, п/к (N = 22)
Когорта 1 (0,5 мкг/кг) = 1 Когорта 2 (1,0 мкг/кг) = 2 Когорта 3 (1,5 мкг/кг) = 10 Когорта 4 (2,25 мкг/кг) = 11 Когорта 5 (3,38 мкг/кг) = 2	Когорта 6 (2,25 мкг/кг) = 12 Когорта 7 (1,5 мкг/кг) = 6 Когорта 8 (1,5 + 3,38 мкг/кг) = 12 Когорта 9 (1,5 + 5 мкг/кг) = 12 Когорта 10 (1,5 + 7,5 мкг/кг) = 10 Когорта 11 (1,5 + 11,25 мкг/кг) = 6 Когорта 13 (1,5/1,5 + 20 мкг/кг) = 3 Когорта 14 (1,5/10 + 20 мкг/кг) = 6 Когорта 19 (1,5/10 + 60 мкг/кг) = 6 Когорта 21 (1,5/10/60 + 180 мкг/кг) = 3	Когорта 12 (1,5 + 5 мкг/кг) = 4 Когорта 15 (5 + 15 мкг/кг) = 4 Когорта 16 (10 + 45 мкг/кг) = 6 Когорта 17 (10/45 + 135 мкг/кг) = 5 Когорта 18 (10/45 + 135 мкг/кг) = 3 Когорта 20 (10/60 + 405 мкг/кг) = 12 Когорта 22 (10/60/300 + 800 мкг/кг) = 11 Когорта 23 PT 2 (10/60 + 405 мкг/кг) = 18	Когорта 24 (10/60/300 + 800 мкг/кг) = 15 Когорта 26 + 27 PT2 (10/60/300 + 800 мкг/кг) = 8 Когорта 28 (10/60/300 + 1200 мкг/кг) = 9

См. также Фиг. 1Б, где представлена схема исследования.

Результаты по части 1 (повышение дозы) (дата окончания сбора данных анализа 24 октября 2020 г.)

5  
10  
15  
Удовлетворяющие критериям пациенты имели измеримую ММ согласно критериям Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) и имели прогрессирование или непереносимость известных терапий. Основные цели фазы повышения дозы заключаются в характеристике безопасности талкетамаба и идентификации рекомендуемой дозы для фазы 2 (RP2D). Оценивали эскалационные дозы в/в или п/к талкетамаба (0,5–800 мкг/кг) со ступенчатым наращиванием дозы и без него. Основные вторичные цели включают характеристику фармакокинетики (ФК), фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности талкетамаба. Нежелательные явления (НЯ) классифицировали в соответствии с Общими терминологическими критериями НЯ v4.03, а синдром высвобождения цитокинов (CRS) классифицировали согласно Lee et al (Blood 2014;124:188). Ответ был оценен исследователем на основе критериев IMWG.

20  
25  
Среди оцениваемых субъектов 102 получали талкетамаб в/в и 29 получали талкетамаб п/к. Медианный возраст составлял 65 лет (диапазон 33–80; 32% имели возраст  $\geq 70$ ), и у 23% было заболевание стадии III согласно Международной системе определения стадий. Медианное количество предшествующих терапий составляло 6 (диапазон 2–20), 87% субъектов проявили рефрактерность к последней линии терапии, 80% проявили рефрактерность к трем классам препаратов, 75% получали пять классов, и 33% проявили рефрактерность к пяти классам препаратов. Тринадцать (10%) субъектов получали ранее терапию селинексором, а 21 (15%) ранее получали терапию, нацеленную на ВСМА.

30  
Наиболее распространенными гематологическими НЯ всех степеней являются анемия (52%), нейтропения (47%) и лимфопения (41%). Наиболее распространенными негематологическими НЯ всех степеней являются CRS (47%), дисгевзия (33%) и утомляемость (32%). Были отмечены две ограничивающие дозу токсичности: повышение липазы клинически бессимптомной 4-й степени в условиях панкреатической плазмоцитомы (7,5 мкг/кг в/в; не разрешилось) и макулопапулезная сыпь 3-й степени (135 мкг/кг п/к; разрешилась через 3 дня).

Связанные с лечением НЯ 3–4-й степени отмечены у 50% пациентов, при этом наиболее частыми были лимфопения (21%) и нейтропения (16%). Инфекции отмечены у 38% пациентов, и связанные с лечением реакции в месте инфузии/инъекции (в/в и п/к) отмечены у 16%.

5 CRS был отмечен у 48% пациентов, и все явления были 1–2-й степени, за исключением 4 (3%) явлений 3-й степени. CRS, как правило, ограничивался первым циклом, а тяжесть, по-видимому, сводилась к минимуму при реализации ступенчатого наращивания дозы и п/к введения. Нейротоксичность отмечена у 7 (5%) пациентов; у 4 явления имели 1–2-ю степень, и у 3 отмечены бред 3-й степени  
10 (n = 2) и спутанность сознания (n = 1). Явления нейротоксичности происходили в контексте CRS у 4 пациентов.

Результаты по ФК при в/в дозировании показали, что период полужизни талкетамаба совместим с еженедельным дозированием. Результаты п/к введения показали более низкий, чем при в/в введении уровень  $C_{max}$  и сопоставимые  
15 остаточные уровни (при аналогичной дозе), что делает его предпочтительным способом введения.

Лечение талкетамабом приводило к фармакодинамическим изменениям, подтверждающим механизм действия, включая повышение активации Т-клеток и цитокинов, таких как IL-10, IL-2R $\alpha$  и IL-6. При в/в и п/к введении наблюдали  
20 сравнимую индукцию фармакодинамических маркеров.

Общие доли ответов составляли 32% и 36% для когорт, получавших в/в и п/к введение соответственно. В более поздних когортах повышения дозы доли ответов продолжали улучшаться (в/в: 20 мкг/кг [67%], 60 мкг/кг [100%]; п/к: 135 мкг/кг [50%], 405 мкг/кг [100%]). Ответы были отмечены на ранней стадии при  
25 дозе 1,0 мкг/кг, и строгие полные ответы достигались, начиная с дозы 1,5 мкг/кг.

**Таблица 5. Сводная информация по наилучшему общему ответу**

Ответ, n (%)	в/в (1 р/2 нед и 1 р/нед)				п/к (1 р/нед)		
	0,5–11,25 мкг/кг (n = 83)	20 мкг/кг (n = 9)	60 мкг/кг (n = 6)	180 мкг/кг (n = 2)	5–45 мкг/кг (n = 13)	135 мкг/кг (n = 8)	405 мкг/кг (n = 3)
<b>ORR</b>	21 (25)	6 (67)	6 (100)	1 (50)	2 (15)	4 (50)	3 (100)
<b>≥ VGPR</b>	10 (12)	5 (56)	4 (67)	0	0	1 (13)	1 (33)
<b>Наилучший ответ</b>							
sCR	4 (5)	0	1 (17)	0	0	0	0
CR	1 (1)	0	0	0	0	0	0
VGPR	5 (6)	5 (56)	3 (50)	0	0	1 (13)	1 (33)

PR	11 (13)	1 (11)	2 (33)	1 (50)	2 (15)	3 (38)	2 (67)
MR	2 (2)	0	0	0	0	0	0
SD	39 (47)	1 (11)	0	1 (50)	9 (69)	3 (38)	0
PD	16 (19)	2 (22)	0	0	2 (15)	1 (13)	0

CR: полный ответ; в/в: внутривенно; MR: минимальный ответ; 1 р/нед: еженедельно; 1 р/2 нед: один раз в 2 недели; ORR: общая доля ответов; PD: прогрессирующее заболевание; PR: частичный ответ; п/к: подкожно; sCR: строгий полный ответ; SD: стабильное заболевание; VGPR: очень хороший частичный ответ.

**Таблица 6. Сводная информация по общему наилучшему подтвержденному ответу на основе оценки исследователя; модифицированная аналитическая выборка «все субъекты, которым было назначено лечение» (часть 1, в/в, 1 р/2 нед)**

	в/в, раз в две недели (мкг/кг)				
	0,5	1,0	1,5	2,25	3,38
Популяция анализа: модифицированная выборка «все субъекты, которым было назначено лечение»	1	2	10	10	2
Категория по ответу					
Строгий полный ответ (sCR)	0	0	2 (20,0%)	0	0
Полный ответ (CR) Очень хороший частичный ответ (VGPR)	0	0	0	0	0
Частичный ответ (PR)	0	1 (50,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	0
Минимальный ответ (MR)	0	0	0	2 (20,0%)	0
Стабильное заболевание (SD)	0	1 (50,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	0
Прогрессирующее заболевание (PD)	1 (100,0%)	0	3 (30,0%)	1 (10,0%)	2 (100,0%)
Не подлежит оценке (NE)	0	0	0	0	0
Общий ответ (sCR + CR + VGPR + PR)	0	1 (50,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	0
Благоприятный клинический эффект (общий ответ *MR)	0	1 (50,0%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	0
VGPR или выше (sCR + CR + VGPR)	0	1 (50,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	0

Примечание. Ответ оценивали исследователи на основании международных единых консенсусных рекомендаций по критериям ответа. Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в каждой группе в качестве знаменателя.

**Таблица 7. Сводная информация по общему наилучшему подтвержденному ответу на основе оценки исследователя; модифицированная аналитическая выборка «все субъекты, которым было назначено лечение» (часть 1, в/в, 1 р/нед)**

	В/в еженедельно (мкг/кг)								
	2,25	1,5	1,5 затем 3,38	1,5 затем 5	1,5 затем 7,5	1,5 затем 11,25	1,5/1,5 затем 20	1,5/10 затем 20	1,5/10 затем 60
Популяция анализа: модифицированная выборка «все субъекты, которым было назначено лечение»	12	6	12	12	10	6	3	6	6
Категория по ответу									
Строгий полный ответ (sCR)	1 (8,3%)	0	0	0	0	1 (16,7%)	0	0	1 (16,7%)
Полный ответ (CR)	1 (8,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	0	0	0	1 (8,3%)	1 (10,0%)	0	2 (66,7%)	3 (50,0%)	2 (33,3%)
Частичный ответ (PR)	2 (16,7%)	0	2 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (20,0%)	2 (33,3%)	0	1 (16,7%)	2 (33,3%)
Минимальный ответ (MR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стабильное заболевание (SD)	6 (50,0%)	6 (100,0%)	6 (50,0%)	6 (50,0%)	5 (50,0%)	2 (33,3%)	0	1 (16,7%)	1 (16,7%)
Прогрессирующее заболевание (PD)	2 (16,7%)	0	4 (33,3%)	4 (33,3%)	2 (20,0%)	1 (16,7%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0
Не подлежит оценке (NE)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общий ответ (sCR + CR + VGPR + PR)	4 (33,3%)	0	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (30,0%)	3 (50,0%)	2 (66,7%)	4 (66,7%)	5 (83,3%)
Клиническая польза (общий ответ + MR)	4 (33,3%)	0	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (30,0%)	3 (50,0%)	2 (66,7%)	4 (66,7%)	5 (83,3%)
VGPR или лучше (sCR + CR + VGPR + PR)	2 (16,7%)	0	0	1 (8,3%)	1 (10,0%)	1 (16,7%)	2 (66,7%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)

5 Примечание. Ответ оценивали исследователи на основании международных единых консенсусных рекомендаций по критериям ответа. Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в каждой группе в качестве знаменателя.

10 **Таблица 8. Сводная информация по общему наилучшему подтвержденному ответу на основе оценки исследователя; модифицированная аналитическая выборка «все субъекты, которым было назначено лечение» (часть 1, п/к, 1 р/нед)**

	в/в		п/к							
	Еженедельно (мкг/кг)	в/в	Еженедельно (мкг/кг)							
	1,5/10/60, затем 180	Всего	1,5, затем 5	5, затем 15	10, затем 45	10/45, затем 135	10/60, затем 405	10/60/300, затем 800	Всего	Всего
Популяция анализа: Модифицированная выборка «все субъекты, которым	2	100	4	3	6	8	3	1	25	125

было назначено лечение»										
Категория по ответу										
Строгий полный ответ (sCR)	0	5 (5,0%)	0	0	0	0	0	0	0	5 (4,0%)
Полный ответ (CR)	0	1 (1,0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,8%)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	0	12 (12,0%)	0	0	0	1 (12,5%)	1 (33,3%)	0	2 (8,0%)	14 (11,2%)
Частичный ответ (PR)	0	14 (14,0%)	1 (25,0%)	0	1 (16,7%)	3 (37,5%)	2 (66,7%)	0	7 (28,0%)	21 (16,8%)
Минимальный ответ (MR)	0	3 (3,0%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (2,4%)
Стабильное заболевание (SD)	(100,0%)	43 (43,0%)	3 (75,0%)	3 (100,0%)	3 (50,0%)	3 (37,5%)	0	1 (100,0%)	13 (52,0%)	56 (44,8%)
Прогрессирующее заболевание (PD)	0	22 (22,034)	0	0	2 (33,3%)	1 (12,5%)	0	0	3 (12,0%)	25 (20,0%)
Не подлежит оценке (NE)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общий ответ (sCR + CR + VGPR + PR)	0	32 (32,0%)	1 (25,0%)	0	1 (16,7%)	4 (50,0%)	3 (100,0%)	0	9 (36,0%)	41 (32,8%)
Клиническая польза (общий ответ + MR)	0	35 (35,0%)	1 (25,0%)	0	1 (16,7%)	4 (50,0%)	3 (100,0%)	0	9 (36,0%)	44 (35,2%)
VGPR или лучше (sCR + CR + VGPR)	0	18 (18,0%)	0	0	0	1 (12,5%)	1 (33,3%)	0	2 (8,0%)	20 (16,0%)

Примечание. Ответ оценивали исследователи на основании международных единых консенсусных рекомендаций по критериям ответа.

Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в каждой группе в качестве знаменателя.

- 5                   Дополнительный анализ данных обеспечил подтверждение фармакокинетических данных для RP2D (например, Фиг. 2А, 3А и 3Б), общей доли ответов для п/к введений и продолжительности ответов (например, Фиг. 5А–5Г). Средний профиль ФК после первой лечебной дозы (Фиг. 2А) показывает, что уровень воздействия был пропорционален дозе после первого введения в когортах, получавших 5–405 мкг/кг п/к. Когорты, получавшие 405 мкг/кг п/к имели более низкое соотношение пик/остаток, чем когорты, получавшие 60 мкг/кг в/в, и сохраняли уровень воздействия выше максимального ЕС<sub>90</sub>. Таким образом, существует возможность менее частых п/к введений. Кроме того, частота появления ADA (антител к лекарственному средству) у пациентов составляла 12% (11/95) при в/в введении и 8% (3/38) при п/к введении. ADA, по-видимому, не влияли на безопасность, ФК или эффективность. И как продемонстрировано на Фиг. 3А и 3Б, при п/к дозах > 45 мкг/кг наблюдалась единообразная индукция цитокинов (IL-10, IL-6, IL2R $\alpha$ ). На периферии индуцировались Т-клетки PD-1<sup>+</sup>, что указывает на активацию Т-клеток; и единообразную активацию Т-клеток
- 10
- 15
- 20                   наблюдали при п/к RP2D 405 мкг/кг.

Анализ данных также демонстрирует, что 1) при большинстве активных доз 20–180 мкг/кг в/в и 235–800 мкг/кг п/к ORR составляла 66% (33/50), доля  $\geq$  VGPR составляла 42%, и ответы интенсифицировались с течением времени; 2) при RP2D 405 мкг/кг п/к ORR составляла 69% (9/13), медианное время до первого

5 подтвержденного ответа составляло 1 месяц (1–2), 6 из 9 (67%) ответивших пациентов были проявили рефрактерность к трем классам препаратов, и 2 из 9 (22%) ответивших пациентов проявили рефрактерность к пяти препаратам. Кроме того, данные о продолжительности ответа (DPR) (Фиг. 5А, данные для когорт, получавших в/в введение были более подготовленными к моменту анализа)

10 показывают, что ответы были устойчивыми и интенсифицировались с течением времени, а медианное время для первого подтвержденного ответа по всем дозам составляло 1 месяц (0,2–3). Среди ответивших пациентов с продолжительностью  $>$  12 месяцев 9 из 10 все еще находились в состоянии ответа, причем 6  $\geq$  CR и 4 с DOR  $>$  2 лет. У 1 из 6 ответивших пациентов с дозами  $\geq$  60 мкг/кг в/в наблюдалось

15 прогрессирование при медианном сроке последующего наблюдения 7,4-месяца (5,1–7,8). Ни у одного из 17 ответивших пациентов с дозами  $\geq$  405 мкг/кг п/к не наблюдалось прогрессирование при медианном сроке последующего наблюдения 3,7 месяца (1,4–6,5).

**Часть 1 (часть с повышением дозы). Дополнительные пациенты и более**

20 **продолжительное последующее наблюдение для п/к введения (дата окончания сбора данных для анализа 18 апреля 2021 г.)**

Подкожное (п/к) введение эскалационных доз талкетамаба (5–800 мкг/кг) со ступенчатым наращиванием дозы и без него оценивали в дополнительных когортах и при более продолжительном времени последующего наблюдения с

25 использованием той же схемы исследования, описанной выше (Фиг. 1Б). Пациенты должны были иметь поддающееся измерению заболевание и прогрессирование или непереносимость всех доступных известных терапий. Допускалась предшествующая нацеленная на ВСМА терапия. Премедикацию (т. е. введение глюкокортикоидов, антигистаминных и антипиретиков) ограничивали

30 ступенчатыми наращиваниями доз и первой полной дозой; однако после первой полной дозы стероиды не требовались.

Среди всех 82 оцениваемых субъектов, получавших п/к введение, 30 получали талкетамаб п/к один еженедельно (1 р/нед) при RP2D 405 мкг/кг со ступенчатыми наращиваниями доз 10 и 60 мкг/кг. Другие пациенты получали п/к

введения 1 р/нед или раз в две недели в дозах 5, 15, 45, 135 или 800 мкг/кг талкетемаба. Медианный возраст для 82 оцениваемых субъектов составлял 63 года (диапазон 42–80; 27% имели возраст  $\geq 70$ ), медианное время с момента постановки диагноза составляло 5,9 лет (диапазон 1–20 лет), и у 16% было заболевание стадии III согласно Международной системе определения стадий. Медианное количество предшествующих терапий составляло 6 (диапазон 2–17), 84% субъектов проявили рефрактерность к последней линии терапии, 76% проявили рефрактерность к трем классам препаратов, 78% получали пять классов, и 28% проявили рефрактерность к пяти классам препаратов. Двадцать (24%) субъектов ранее получали терапию, нацеленную на ВСМА. Сводная информация по демографическим данным субъектов и характеристикам заболевания представлена в таблице 9.

**Таблица 9. Сводная информация по демографическим данным и характеристикам заболевания (п/к, 1 р/нед)**

Характеристика	П/к введение, всего n = 82	RP2D (405 мкг/кг п/к 1 р/нед) <sup>a</sup> n = 30
Медианный возраст (диапазон), лет	63,0 (42–80)	61,5 (46–80)
Возраст $\geq 70$ лет, n (%)	22 (27)	7 (23)
Пол, n (%)		
Мужчины	47 (57)	19 (63)
Женщины	35 (43)	11 (37)
Медианное время с момента постановки диагноза (диапазон), лет	5,9 (1–20)	5,6 (2–20)
Экстрamedуллярные плазмцитомы $\geq 1$ . N (%) <sup>b</sup>	27 (33)	10 (33)
Плазматические клетки костного мозга $\geq 60\%$ , n(%) <sup>c</sup>	13 (17)	6 (21)
Стадия по ISS, n (%) <sup>d</sup>		
I	26 (32)	12 (40)
II	36 (44)	13 (43)
III	13 (16)	3 (10)
Ранее перенесенная трансплантация, n (%)	71 (87)	27 (90)
Медианное кол-во предшествующих линий терапии (диапазон)	6,0 (2–17)	6,0 (2–14)
Статус воздействия, n (%)		
Предшествующая терапия ВСМА <sup>e</sup>	20 (24)	8 (27)
Три класса <sup>f</sup>	81 (99)	30 (100)
Пять лек. средств <sup>g</sup>	64 (78)	24 (80)
Статус рефрактерности, n (%)		
P1 <sup>h</sup>	69 (84)	25 (83)
Карфилзомиб	54 (66)	19 (63)
IMiD <sup>i</sup>	76 (93)	28 (93)
Помалидомид	67 (82)	26 (87)
mAt к CD38 <sup>j</sup>	77 (94)	30 (100)
ВСМА <sup>e</sup>	14 (17)	5 (16)

Три класса <sup>f</sup>	62 (76)	23 (77)
Пять лек. средств <sup>g</sup>	23 (28)	6 (20)
К последней линии терапии	69 (84)	26 (87)

ВСМА — антиген созревания В-клеток; CAR-T — Т-клетки с химерным антигенным рецептором; IMiD — иммуномодулирующее лекарственное средство; ISS — Международная система определения стадий; мАт — моноклональное антитело; PI — ингибитор протеасом; 1 р/нед — еженедельно; RP2D — рекомендуемая доза для фазы 2; п/к — подкожно  
<sup>a</sup>Ступенчатое наращивание доз 10 и 60 мкг/кг. <sup>b</sup>Не учитывается компонент мягкой ткани костной плазматомы. <sup>c</sup>Процентные доли вычисляли от n = 76 для всех п/к введений и от n = 29 при RP2D. <sup>d</sup>Процентные доли вычисляли от n = 66 для всех п/к введений и от n = 27 при RP2D. <sup>e</sup>Терапия CAR-T-клетками, нацеленными на ВСМА, или терапия не CAR-T-клетками, нацеленными на ВСМА. <sup>f</sup> $\geq 1$  PI,  $\geq 1$  IMiD и 1 мАт к CD38. <sup>g</sup> $\geq 2$  PI,  $\geq 2$  IMiD и 1 мАт к CD38. <sup>h</sup>Бортезомиб, карфилзомиб и/или иксазомиб. <sup>i</sup>Талидомид, леналидомид и/или помалидомид. <sup>j</sup>Даратумумаб и/или исатуксимаб.

15

Исследование показало, что талкетамаб имеет переносимый профиль безопасности при RP2D 405 мкг/кг. Для RP2D не наблюдали ограничивающей дозу токсичности и летальных исходов из-за НЯ. Цитопении в основном ограничивались стадией ступенчатого наращивания и первым и вторым циклами
 20 лечения. Нейтропении по существу разрешались в течение недели и ограничивались первым и вторым циклами лечения. Инфекции наблюдались у 37% оцениваемых пациентов (9% 3-й или 4-й степени) и 32% пациентов с RP2D (3% 3-й или 4-й степени). Нейротоксичность наблюдалась у 4 пациентов с п/к введением (все 1-й или 2-й степени) и у 2 пациентов (7%) с RP2D. Реакции в месте инъекции
 25 наблюдались у 17% пациентов, включая RP2D, но они были легкими и контролируруемыми (все 1-й или 2-й степени). Кожные НЯ (включая шелушение кожи, зуд, сыпь и ногтевые расстройства) наблюдались у 67% пациентов и у 77% пациентов с RP2D (в большинстве случаев 1-я или 2-я степень). Ногтевые
 30 расстройства (включают в себя онихомадезис и дистрофию ногтя) наблюдались у 21% пациентов (27% пациентов с RP2D).

Наиболее распространенными гематологическими НЯ всех степеней являлись нейтропения (57% любой степени, 49% 3-й или 4-й степени), анемия (45% любой степени, 28% 3-й или 4-й степени), лейкопения (26% любой степени, 20% 3-й или 4-й степени) и тромбоцитопения (28% любой степени, 18% 3-й или 4-й степени). Наиболее распространенными негематологическими НЯ всех степеней
 35 являлись CRS (67% любой степени, 1% 3-й или 4-й степени), дисгевзия (46%

любой степени, неприменимо при 3-й или 4-й степени) и утомляемость (32% любой степени, 0% 3-й или 4-й степени). Наиболее распространенными негематологическими НЯ всех степеней, наблюдаемыми при RP2D 405 мкг/кг, являлись CRS (73% любой степени, 2% 3-й или 4-й степени), дисгевзия (60% 5 любой степени, неприменимо при 3-й или 4-й степени) и дисфагия (37% любой степени, 0% 3-й или 4-й степени). Сводные данные для профиля безопасности талкетамба представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Профиль безопасности талкетамба (часть 2, п/к, 1 р/нед)**

НЯ ( $\geq 20\%$ от всех п/к), n (%)	П/к введение, всего n = 82		RP2D (405 мкг/кг п/к 1 р/нед) <sup>a</sup> n = 30	
	Любая степень	Степень $\frac{3}{4}$	Любая степень	Степень 3/4
Гематология				
Анемия	37 (45)	23 (28)	17 (57)	8 (27)
Нейтропения	47 (57)	40 (49)	20 (67)	18 (60)
Лимфопения	19 (23)	19 (23)	9 (30)	9 (30)
Тромбоцитопения	23 (28)	15 (18)	10 (33)	6 (20)
Лейкопения	21 (26)	16 (20)	11 (37)	8 (27)
Негематологический				
CRS	55 (67)	1 (1)	22 (73)	1 (2)
Дисгевзия	38 (46)	Н/П	18 (60)	Н/П
Утомляемость	26 (32)	0	9 (30)	0
Головная боль	19 (23)	1 (1)	7 (23)	0
Пирексия	23 (28)	1 (1)	7 (23)	1 (2)
Сухость во рту	22 (27)	0	8 (27)	0
Дисфагия	21 (26)	0	11 (37)	0
Диарея	18 (22)	0	7 (23)	0
Тошнота	12 (22)	0	7 (23)	0

10 НЯ — нежелательные явления, CRS — синдром высвобождения цитокинов; DLT — ограничивающая дозу токсичность; Н/П — неприменимо; RP2D —  
 рекомендуемая доза для фазы 2; п/к — подкожно  
 15 <sup>a</sup>Ступенчатое повышение доз 10 и 60 мкг/кг. <sup>b</sup>Включает шелушение кожи, зуд, сыпь, и ногтевые расстройства. <sup>c</sup>Включает ногтевые расстройства, онихомадезис и дистрофию ногтя.

CRS по существу ограничивались 1-й или 2-й степенью у всех субъектов (за исключением одного пациента с CRS 3-й степени), а тяжесть, по-видимому, была сведена к минимуму путем реализации ступенчатого наращивания дозы и п/к  
 20 введения (Фиг. 14). Медианное время до появления CRS составляло 2 дня (диапазон 1–22 дня), а медианная продолжительность CRS составляла 2 дня (диапазон 1–7 дней). Из 82 пациентов, получавших п/к талкетамба, у 67% предпринимались вспомогательные меры для лечения CRS (например, тоцилизумаб, стероиды, низкопоточный кислород с помощью назальной канюли и  
 25 сосудосуживающие средства). Большинство пациентов получали только 1 дозу

тоцилизумаба в качестве вспомогательной меры при CRS. Сводная информация по данным, относящимся к пациентам, у которых возникал CRS, представлена в таблице 11.

5 **Таблица 11. Синдром высвобождения цитокинов, который возникал после лечения талкетамабом (часть 2, п/к, 1 р/нед)**

Параметры	П/к введение, всего n = 82	RP2D (405 мкг/кг п/к 1 р/нед) <sup>a</sup> n = 30
Пациенты с CRS, n (%)	55 (67)	22 (73)
Медианное время до появления (диапазон), дней <sup>b</sup>	2 (1–22)	2 (1–22)
Медианная продолжительность (диапазон), сутки	2 (1–7)	2 (1–3)
Вспомогательные меры, n (%) <sup>c</sup>	55 (67)	22 (73)
Тоцилизумаб <sup>d</sup>	43 (52)	18 (60)
Стероиды	5 (6)	1 (3)
Низкопоточный кислород через назальную канюлю	6 (7)	1 (3)
Сосудосуживающее средство	2 (2)	1 (3)

CRS — синдром высвобождения цитокинов; 1 р/нед — еженедельно; RP2D — рекомендуемая доза для фазы 2; п/к — подкожно

10 <sup>a</sup>Ступенчатое наращивание доз 10 и 60 мкг/кг. <sup>b</sup>Относительно самой последней дозы. <sup>c</sup>Пациент может получать > 1 вспомогательной терапии. <sup>d</sup>Тоцилизумаб разрешали для CRS 1-й степени. <sup>e</sup>Степени согласно Lee et al. *Blood*. 2014.124:188.

15 Дозу RP2D 405 мкг/кг п/к 1 р/нед вводили 30 пациентам с медианной длительностью последующего наблюдения 6,3 месяца (диапазон 1,4–12 месяцев), для пациентов, ответивших на лечение. Анализ данных (Фиг. 4) демонстрирует, что для эскалационных доз талкетамаба (5–800 мкг/кг) у 75 пациентов (следует отметить, что не все 82 пациента были доступны для оценки) ORR составляла 53,3% (40/75) и доля  $\geq$  VGPR составляла 44%; 2) при RP2D 405 мкг/кг п/к, ORR 20 составляла 70% (21/30), доля  $\geq$  VGPR составляла 60%, медианное время до первого подтвержденного ответа составляло 1 месяц (диапазон 0,2–3,8 месяца), 15 из 23 (65,2%) ответивших пациентов проявили рефрактерность к трем классам препаратов, и 5 из 6 (83,3%) ответивших пациентов проявили рефрактерность к 25 пяти препаратам. ORR оценивали у пригодных для оценки пациентов, которые получали  $\geq$  1 дозы талкетамаба и  $\geq$  1 оценки заболевания после определения исходного уровня, согласно определенным Международной рабочей группой по миеломе в 2011 г. критериям ответа. Из 6 пригодных для оценки пациентов в когортах, получавших в/в и п/к введения, 4 имели негативный статус MRD CR/sCR

при  $10^{-6}$ , включая 1 субъекта в когорте RP2D. Негативный MRD сохранялся через 7 месяцев после достижения полного ответа у 1 пригодного для оценки пациента.

Кроме того, данные о продолжительности ответа (Фиг. 5Б) показывают, что ответы были устойчивыми и интенсифицировались с течением времени у 40  
5 пациентов, получавших п/к введения талкетамба в диапазоне доз от 45 до 800 мкг/кг. При дозе RP2D 405 мкг/кг п/к 1 р/нед (Фиг. 5В) медианная продолжительность ответа не была достигнута, и после медианного срока последующего наблюдения 6,3 месяца (диапазон 1,4–12,2+ месяцев) 17 из 21  
10 ответившего на лечение пациента (81%) были живы и оставались на лечении талкетамбом. Во всех получавших п/к введения когортах после медианного периода последующего наблюдения 6,8 месяца (диапазон 1,4–16,3+ месяца) 31 из 40 ответивших на лечение пациентов (78%) оставались на лечении талкетамбом. Данные по когортам, получавшим в/в введения (Фиг. 5А) были более подготовленными, и даже при дотерапевтических дозах ответы сохранялись в  
15 течение 22+ месяцев у пациентов с более длительным периодом последующего наблюдения.

Дополнительный анализ данных обеспечил подтверждение данных фармакокинетики (ФК) для п/к введений при RP2D 405 мкг/кг (Фиг. 2Б). Доза RP2D демонстрировала низкое соотношение пик/минимум и сохраняла уровень  
20 воздействия выше максимальной  $EC_{90}$ . У 6 из 50 пациентов (12%), получавших п/к талкетамба появлялись антитела к лекарственному средству, которые по существу имели низкий титр. Кроме того, антитела к лекарственному средству, по-видимому, не оказывали влияния на безопасность, ФК или эффективность. После введения талкетамба на периферии индуцировались PD-1-положительные Т-  
25 клетки, что указывало на активацию Т-клеток (Фиг. 3Б). В когортах RP2D наблюдалась единообразная индукция Т-клеток PD-1+. Кроме того, при дозах более 45 мкг/кг п/к наблюдалась единообразная индукция цитокинов (т. е. IL-10, IL-6, IL-2R $\alpha$ ).

Наряду с дозой 405 мкг/кг, доза 800 мкг/кг талкетамба также хорошо  
30 переносилась и была очень эффективна. Пациенты получали лечение 800 мкг/кг талкетамба еженедельно или раз в две недели.

#### *Вывод, первый момент окончания сбора данных*

талкетамб имел управляемый профиль безопасности при всех оцененных дозах: большинство явлений CRS (67%) относились к 1–2-й степени и по существу

ограничивались первым ступенчатым наращиванием и полной дозой; повышенное дозирование снижало CRS высокой степени; наблюдалась низкая частота нейротоксических явлений, преимущественно 1–2-й степени. Специфические для талкетамба кожные НЯ (включая шелушение кожи, зуд, сыпь и ногтевые расстройства) наблюдались у 67% пациентов.

Более сильные ответы достигались при более высоких дозах: анализ данных демонстрирует, что для эскалационных доз талкетамба (5–800 мкг/кг) у 75 пациентов (следует отметить, что не все 82 пациента были доступны для оценки) ORR составляла 53,3% (40/75) и доля > VGPR составляла 44%; 2) при RP2D 405 мкг/кг п/к ORR составляла 70%. Кроме того, данные о продолжительности ответа показывают, что ответы были устойчивы и интенсифицировались с течением времени.

**Части 1 и 2. Дополнительные пациенты и более продолжительное последующее наблюдение для п/к введения (время окончания сбора данных для анализа 19 июля 2021 г.)**

По состоянию на 19 июля 2021 г. 97 субъектов были включены в части 1 и 2 для п/к введения талкетамба и получили по меньшей мере 1 дозу талкетамба. Тридцать субъектов (включая субъектов из части 2) были включены для получения ступенчатого наращивания доз 10 и 60 мкг/кг с последующей лечебной дозой 405 мкг/кг п/к еженедельно (первая выбранная RP2D). Двадцать три субъекта (включая субъектов из части 2) были включены для получения ступенчатого наращивания доз 10, 60 и 300 мкг/кг с последующей лечебной дозой 800 мкг/кг п/к раз в две недели (вторая выбранная RP2D).

Медианный возраст для 30 субъектов, получавших талкетамб п/к при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно составлял 61,5 года (диапазон: 46–80 лет), причем возраст 7 (23,3%) субъектов составлял  $\geq 70$  лет. Среднее число предшествующих терапевтических схем составляло 6 (диапазон: 2–14). Все 30 субъектов (100%) ранее получали три класса препаратов (предшествующая терапия включала PI, IMiD и моноклональное антитело к CD38), и 80,0% ранее получали пять классов препаратов (предшествующая терапия включала 2 или более PI, 2 или более IMiD и моноклональное антитело к CD38). Следует отметить, что все 30 субъектов проявили рефрактерность к терапии моноклональным антителом к CD38, 76,7% проявили рефрактерность к трем, а 20,0% проявили рефрактерность к пяти препаратам.

Медианный возраст для 23 субъектов, получавших талкетамаб п/к при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели, составлял 60,0 года (диапазон: 47–84 лет), причем возраст 7 (30,4%) субъектов составлял  $\geq 70$  лет. Среднее число предшествующих терапевтических схем составляло 5 (диапазон: от 1 до 17).

5 Двадцать два субъекта (95,7%) ранее получали три класса препаратов (предшествующая терапия включала PI, IMiD и моноклональное антитело к CD38), и 69,6% ранее получали пять классов препаратов (предшествующая терапия включала 2 или более PI, 2 или более IMiD и моноклональное антитело к CD38). Следует отметить, что 78,3% проявили рефрактерность к терапии моноклональным антителом к CD38, 65,2% проявили рефрактерность к трем классам, и 21,7%

10 проявили рефрактерность к пяти препаратам.

Медианный возраст 97 субъектов, получавших талкетамаб п/к в любой дозировке, составлял 64,0 года (диапазон: 39–84 лет), причем возраст 28 (28,9%) субъектов составлял  $\geq 70$  лет. Среднее число предшествующих терапевтических

15 схем составляло 6 (диапазон: от 1 до 17). Девяносто шесть субъектов (99,0%) ранее получали три класса препаратов (предшествующая терапия включала PI, IMiD и моноклональное антитело к CD38), и 78,4% ранее получали пять классов препаратов (предшествующая терапия включала 2 или более PI, 2 или более IMiD и моноклональное антитело к CD38). Следует отметить, что 90,7% субъектов

20 проявили рефрактерность к терапии моноклональным антителом к CD38, 71,1% проявили рефрактерность к трем классам препаратов, и 22,7% проявили рефрактерность к пяти препаратам.

Еще 102 субъекта получали дозы талкетамаба в/в в данном исследовании. Профили эффективности и безопасности талкетамаба при в/в введении

25 сопоставимы с таковыми у талкетамаба при п/к введении.

### *Эффективность*

#### Талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно

Оценка заболевания проводилась исследователем на основании критериев ответа IMWG 2011 г. На момент окончания сбора данных всем 30 субъектам,

30 получавшим талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно, была проведена  $\geq 1$  оценка заболевания после приема дозы (т. е. пригодная для оценки ответа популяция). Медианный период последующего наблюдения на момент окончания сбора данных для 30 субъектов составлял 11,27 месяца (диапазон от 4,2 до 15,2 месяца), а ORR составляла 70,0% (таблица 12). Среди них у 2 субъектов (6,7%)

наилучшим подтвержденным ответом был sCR, у 1 субъекта (3,3%) — CR, у 14 субъектов (46,7%) — VGPR, и у 4 субъектов (13,3%) — PR. Ни у одного субъекта не было прогрессирующего заболевания в качестве наилучшего подтвержденного ответа, и у 9 субъектов (30,0%) заболевание было стабильным (таблица 12). Среди ответивших на лечение пациентов медианное время до первого подтвержденного ответа (PR или лучше) составляло 0,92 месяца (диапазон: 0,2–5,4 месяца), а медианная продолжительность ответа на момент окончания сбора данных не была достигнута.

#### Талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели

10 Среди 23 субъектов, получавших талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели 18 субъектов были пригодны для оценки ответа исследователями. Медианный период последующего наблюдения на момент окончания сбора данных для 30 субъектов составлял 3,65 месяца (диапазон от 0,0 до 12,0 месяца), а ORR составляла 66,7% (таблица 12). Среди них у 2 субъектов (11,1%) наилучшим  
15 подтвержденным ответом был sCR, у 2 субъектов (11,1%) — CR, у 5 субъектов (27,8%) — VGPR, и у 3 субъектов (16,7%) — PR. Ни у одного субъекта не было прогрессирующего заболевания в качестве наилучшего подтвержденного ответа, и у 6 субъектов (33,3%) заболевание было стабильным (таблица 12). Среди ответивших на лечение пациентов медианное время до первого подтвержденного  
20 ответа (PR или лучше) составляло 1,17 месяца (диапазон: 0,4–11,1 месяца), и медианная продолжительность ответа составляла 5,62 месяца (95% ДИ 3,71, н/о).

#### Все когорты, получавшие талкетамаб п/к

25 Среди 97 субъектов, получавших любую дозу талкетамаба п/к (с медианным периодом последующего наблюдения 7,46 месяца [диапазон от 0,0 до 18,0 месяца]), 84 были пригодны для оценки ответа исследователями. ORR для этих 84 субъектов составляла 56,0%. Среди них у 6 субъектов (7,1%) наилучшим подтвержденным ответом был sCR, у 4 субъектов (4,8%) — CR, у 26 субъектов (31,0%) — VGPR, и у 11 субъектов (13,1%) — PR (таблица 12). Среди ответивших на лечение пациентов медианное время до первого подтвержденного ответа (PR  
30 или лучше) составляло 1,15 месяца (диапазон: от 0,2 до 11,1 месяца), а медианная продолжительность ответа на момент окончания сбора данных не была достигнута.

**Таблица 12. Сводная информация по общему наилучшему подтвержденному ответу на основе оценки исследователя; ответившие на лечение субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями (время окончания сбора данных 19 июля 2021 г.)**

	Введение п/к		Всего п/к
	еженедельно 10/60, затем 405* (п/к 20 и п/к 23) (мкг/кг)	Введение п/к раз в две недели 10/60/300, затем 800* (п/к 24, п/к 26 и п/к 27) (мкг/кг)	
Популяция анализа: Пригодный для оценки исследователем ответ для субъектов	30	18	84
<b>Категория по ответу</b>			
Строгий полный ответ (sCR)	2 (6,7%)	2 (11,1)	6 (6,1%)
Неподтвержденный	0	1	1
Полный ответ (CR)	1 (3,3%)	2 (11,1)	4 (4,8%)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	14 (46,7%)	5 (27,8)	26 (31,0%)
Частичный ответ (PR)	4 (13,3%)	3 (16,7)	11 (13,1%)
Неподтвержденный	0	0	1
Минимальный ответ (MR)	0	0	0
Стабильное заболевание (SD)	9 (30,0%)	6 (33,3)	34 (40,5%)
Прогрессирующее заболевание (PD)	0	0	3 (3,6%)
Не подлежит оценке (NE)	0	0	0
Общий ответ (sCR + CR + VGPR + PR)	21 (70,0%)	12 (66,7%)	47 (56,0%)
Клиническая польза (общий ответ + MR)	21 (70,0%)	12 (66,7%)	47 (56,0%)
CR или лучше (sCR + CR)	3 (10,0%)	4 (22,2%)	10 (11,9%)
VGPR или выше (sCR + CR + VGPR)	17 (56,7%)	9 (50,0%)	36 (42,9%)

Примечание. Субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями: субъекты получали по меньшей мере одно исследуемое лечение и имели по меньшей мере одну оценку ответа исследователем после определения исходного уровня.

Ответ был оценен исследователями на основе критериев IMWG.

Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в каждой группе в качестве знаменателя.

\*Включает субъектов из части 2.

### *Безопасность*

#### **Связанные с лечением нежелательные явления**

- 5 Талкетамаб оценивали как при в/в, так и при п/к способе введения, и они демонстрировали аналогичные профили безопасности. Введение п/к обеспечивает более удобный вариант лечения для пациентов и медицинских работников, и в дальнейшем рассматривалось только п/к введение. Таким образом, представленные ниже данные обобщают опыт п/к введения талкетамаб.

Талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно

Все 30 субъектов, получавших талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно на момент прекращения сбора данных имели по меньшей мере 1 ВЛНЯ (таблица 13).

- 5 Наиболее часто отмечаемые ВЛНЯ для субъектов, получавших талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно ( $\geq 20\%$  субъектов), представляли собой синдром высвобождения цитокинов (CRS) (76,7%); нейтропению (66,7%); анемию, дисгевзию (по 60,0% каждого); лимфопению, лейкопению (по 40,0% каждого); тромбоцитопению, дисфагию, шелушение кожи (по 36,7% каждого);
- 10 утомляемость, ногтевое расстройство (по 30,0% каждого); сухость во рту, гипофосфатемия, зуд (по 26,7% каждого); головную боль, диарею, тошноту, сыпь, снижение веса (по 23,3% каждого); пирексию, сухость кожи, повышение аланинаминотрансферазы, повышение гаммаглутамилтрансферазы, боль в ротоглотке (по 20,0% каждого).
- 15 Ни один субъект, получающий RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно, не имел ВЛНЯ, приводивших к прекращению лечения (таблица 13).

Талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели

- Среди 23 субъектов, получавших талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели, на момент окончания сбора данных 91,3% имели по меньшей мере 1
- 20 ВЛНЯ (таблица 13).

- Наиболее часто отмечаемые ВЛНЯ для субъектов, получавших талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели ( $\geq 20\%$  субъектов), представляли собой CRS (78,3%); нейтропению, сухость во рту (по 43,5% каждого); дисгевзию, утомляемость, шелушение кожи, повышение аспаратаминотрансферазы (по 30,4%
- 25 каждого); анемию, сухость кожи, повышение аланинаминотрансферазы (по 26,1% каждого); и лимфопению, тромбоцитопению, понижение аппетита, гипокалиемию (по 21,7% каждого).

Ни один субъект, получающий RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели, не имел ВЛНЯ, приводивших к прекращению лечения (таблица 13).

- 30 Все когорты, получавшие талкетамаб п/к

Среди 97 субъектов, получавших любую дозу талкетамаб п/к, на момент окончания сбора данных 95,9% имели по меньшей мере 1 ВЛНЯ (таблица 13).

Наиболее часто отмечаемые ВЛНЯ ( $\geq 20\%$  субъектов) представляли собой CRS (70,1%); нейтропению (54,6%); анемию (46,4%); дисгевзию (45,4%);

тромбоцитопению, шелушение кожи (по 30,9% каждого); лимфопению, лейкопению, утомляемость (по 28,9% каждого); сухость во рту (25,8%); пирексию (23,7%); дисфагию, повышение аланинаминотрансферазы (по 22,7% каждого); тошноту, ногтевое расстройство (по 21,6% каждого); диарею, снижение веса (по 20,6% каждого).

Два субъекта (2,1%) имели ВЛНЯ, которое привело к прекращению лечения (таблица 13): 1 субъект испытал сердечную недостаточность 3-й степени, связанную с предшествующими схемами химиотерапии (не связанную с исследуемым лекарственным средством), и 1 субъект испытал макулопапулезную сыпь 1-й степени (связанную с исследуемым лекарственным средством; наихудшей степенью была степень 3; субъект отозвал согласие, и в это время явление улучшилось до степени 1).

**Таблица 13. Обобщенная информация по связанным с лечением нежелательным явлениям; группа для анализа безопасности (время окончания сбора данных 19 июля 2021 г.)**

	Введение п/к еженедельно (мкг/кг) 10/60, затем 405*	Введение п/к раз в две недели (мкг/кг) 10/60/300, затем 800*	Всего п/к
Популяция анализа:			
Безопасность	30	23	97
Любое ВЛНЯ	30 (100,0%)	21 (91,3%)	93 (95,9%)
Связанное с лекарственным средством	30 (100,0%)	21 (91,3%)	89 (91,8%)
Количество явлений	516	236	1236
Связанность			
Возможно	284	104	652
Вероятно	69	27	177
Очень вероятно	163	105	407
Сомнительно	28	32	93
Не связано	177	72	667
Не определено	0	0	10
Максимальная тяжесть любого ВЛНЯ			
Степень 1	0	1 (4,3%)	3 (3,1%)
Степень 2	5 (16,7%)	3 (13,0%)	11 (11,3%)
Степень 3	8 (26,7%)	13 (56,5%)	42 (43,3%)
Степень 4	17 (56,7%)	3 (13,0%)	35 (36,1%)
Степень 5	0	1 (4,3%)	2 (2,1%)
Любое серьезное ВЛНЯ	10 (33,3%)	5 (21,7%)	37 (38,1%)
Количество явлений	12	5	61
Связанное с лекарственным средством	5 (16,7%)	1 (4,3%)	13 (13,4%)
Количество явлений	6	1	17
Прекращение лечения из-за ВЛНЯ <sup>a</sup>	0	0	2 (2,1%)
Связанное с лекарственным средством	0	0	1 (1,0%)
Любое ВЛНЯ с ограничивающей дозу токсичностью	0	1 (4,3%)	3 (3,1%)
Количество явлений	0	1	3
Любой CRS	23 (76,7%)	18 (78,3%)	68 (70,1%)

**Таблица 13. Обобщенная информация по связанным с лечением нежелательным явлениям; группа для анализа безопасности (время окончания сбора данных 19 июля 2021 г.)**

	Введение п/к еженедельно (мкг/кг) 10/60, затем 405*	Введение п/к раз в две недели (мкг/кг) 10/60/300, затем 800*	Всего п/к
Количество явлений <sup>b</sup>	34	25	93
Серьезные явления <sup>b</sup>	2	0	6
Максимальная тяжесть любого CRS			
Степень 1	18 (60,0%)	12 (52,2%)	49 (50,5%)
Степень 2	4 (13,3%)	6 (26,1%)	18 (18,6%)
Степень 3	1 (3,3%)	0	1 (1,0%)
Степень 4	0	0	0
Степень 5	0	0	0
Связанное с лекарственным средством	23 (76,7%)	18 (78,3%)	68 (70,1%)
Летальные исходы из-за ВЛНЯ <sup>c</sup>	0	1 (4,3%)	2 (2,1%)
Связанное с лекарственным средством	0	0	0
Потенциальные явления нейротоксичности <sup>d</sup>	5 (16,7%)	1 (4,3%)	16 (16,5%)
Максимальная степень тяжести потенциальных явлений нейротоксичности <sup>d</sup>			
Степень 1	2 (6,7%)	1 (4,3%)	9 (9,3%)
Степень 2	3 (10,0%)	0	7 (7,2%)
Степень 3	0	0	0
Степень 4	0	0	0
Степень 5	0	0	0
Серьезное	1 (3,3%)	0	3 (3,1%)
Нейротоксичность (связанная) <sup>e</sup>	2 (6,7%)	0	5 (5,2%)
Степень 3 или выше	0	0	0
ВЛНЯ, связанное с инфекцией	11 (36,7%)	3 (13,0%)	32 (33,0%)
Степень 3 или выше	1 (3,3%)	1 (4,3%)	9 (9,3%)
Связанное с лекарственным средством	6 (20,0%)	0	11 (11,3%)
Степень 3 или выше	0	0	1 (1,0%)
ВЛНЯ реакции на инфузию/инъекцию	5 (16,7%)	3 (13,0%)	15 (15,5%)
Связанное с лекарственным средством	5 (16,7%)	3 (13,0%)	15 (15,5%)
Степень 1 или 2	5 (16,7%)	3 (13,0%)	15 (15,5%)

Обозначения: ВЛНЯ — связанное с лечением нежелательное явление, CRS — синдром высвобождения цитокинов.

<sup>a</sup>Прекращение лечения из-за нежелательного явления на странице конца лечения в CRF.

<sup>b</sup>Явления CRS привязаны к одному и тому же субъекту после одной и той же инфузии. Если за одним явлением CRS следует другое, имеющее ту же дату начала или через 1 день после даты окончания предыдущего CRS, и любые признаки CRS (т. е. степени токсичности/серьезность/предпринятые меры) у этих CRS отличаются, то эти явления CRS связывали друг с другом и считали одним явлением.

<sup>c</sup>Летальный исход из-за нежелательного явления на странице нежелательного явления в CRF.

<sup>d</sup>Предпочтительные термины, идентифицированные как потенциальные явления нейротоксичности, представляют собой амнезию, афонию, брадифрению, спутанность сознания, бред, депрессивное состояние сознания, дезориентацию, дизартрию, энцефалопатию, ощущение ненормальности, галлюцинации, летаргию, нарушение памяти, пирексию, сонливость, паралич VI нерва.

<sup>e</sup>Нейротоксичность определяется как потенциальное явление нейротоксичности, которое было сочтено исследователем связанным с лечением.

Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в каждой группе в качестве знаменателя.

\*Включает субъектов из части 2.

### **Ограничивающая дозу токсичность (DLT)**

DLT оценивали только в части 1 (повышение дозы). В части 1 ни один субъект, получавший талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно, не испытал DLT, и 1 субъект, который получал талкетамаб п/к при RP2D 800 мкг/кг в раз в две недели, испытал DLT (таблица 13). Ни один из субъектов в части 2 не испытал ВЛНЯ, соответствующих критериям DLT.

Среди субъектов, получавших любую дозу талкетамаба п/к, отмечены три DLT (таблица 13). Один субъект сообщил о СНЯ — макулопапулезной сыпи 3-й степени (сочтена с высокой вероятностью связанной с талкетамабом) после приема двух еженедельных доз 135 мкг/кг талкетамаба п/к. СНЯ улучшилось до степени 1 на момент окончания сбора данных. У одного субъекта появилась макулопапулезная сыпь 3-й степени после однократного введения лечебной дозы 800 мкг/кг (еженедельная схема) талкетамаба п/к, которая сочтена возможно связанной с лечением. Один субъект испытал сыпь 3-й степени после однократного введения лечебной дозы 800 мкг/кг (по схеме раз в две недели), которая был сочтена с высокой вероятностью связанной с лечением. Оба явления разрешились, субъекты продолжили лечение и оставались на лечении на момент окончания сбора данных.

### **Связанные с лечением нежелательные явления 3-й степени или выше**

#### **Талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно**

Двадцать пять (83,3%) субъектов, получавших талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно, имели ВЛНЯ 3-й степени или выше. Каждое из CRS 3-й степени и связанного с инфекцией ВЛНЯ были зарегистрированы у 1 субъекта (3,3%), получавшего RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно. Ни у одного субъекта не наблюдали явлений нейротоксичности или реакций на инфузию/инъекцию 3-й степени или выше. Ни у одного субъекта не наблюдали летальных ВЛНЯ (5-я степень) (таблица 13).

#### **Талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели**

Семнадцать (73,9%) субъектов, получавших талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели, имели ВЛНЯ 3-й степени или выше. Связанные с инфекцией ВЛНЯ 3-й степени были зарегистрированы у 1 субъекта, (4,3%), получавшего RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели. Ни у одного субъекта не было отмечено CRS 3-й степени или выше, явления нейротоксичности или реакции,

связанной с системным введением, или в месте инъекции. Один субъект имел ВЛНЯ 5-й степени (таблица 13).

#### Все когорты, получавшие талкетамаб п/к

5 Семьдесят девять (81,4%) субъектов, получавших любую дозу талкетамаба п/к, имели ВЛНЯ 3-й степени или выше. CRS 3-й степени или выше и связанные с инфекцией ВЛНЯ были отмечены у 1 (1,0%) субъекта и 9 (9,3%) субъектов соответственно. Ни у одного субъекта не наблюдали явлений нейротоксичности или реакций на инфузию/инъекцию 3-й степени или выше (таблица 13). Один  
10 субъект имел нейроэндокринную карциному 5-й степени, которую исследователь счел не связанной с исследуемым лечением, и 1 субъект имел ВЛНЯ 5-й степени (таблица 13).

#### *Серьезные нежелательные явления*

##### Талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно

15 Среди 30 субъектов, получавших талкетамаб п/к при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно, серьезные ВЛНЯ были отмечены у 10 субъектов (33,3%). Единственным явлением, отмеченным как серьезное более чем у 1 субъекта, был CRS (2 субъекта, 6,7%).

##### Талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели

20 Среди 23 субъектов, получавших талкетамаб п/к при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели, серьезные ВЛНЯ были отмечены у 5 субъектов (21,7%). Единственным явлением, отмеченным как серьезное более чем у 1 субъекта, была пирексия (2 субъекта, 8,7%).

#### Все когорты, получавшие талкетамаб п/к

25 Серьезные ВЛНЯ были отмечены у 37 субъектов (38,1%), получавших талкетамаб п/к (таблица 13). Серьезные нежелательные явления, отмеченные более чем у 1 субъекта, представляли собой CRS (6 субъектов, 6,2%), пирексию (5 субъектов, 5,2%), гиперкальциемию, фебрильную нейтропению, боль в костях (3 субъекта, 3,1%), грипп, инфекцию мочевыводящих путей, сонливость (2 субъекта, 2,1%). Тринадцать (13,4%) субъектов имели связанное с лекарственным средством  
30 серьезное нежелательное явление; среди них CRS (7,3%) и пирексия (3,7%) были отмечены более чем у 1 субъекта.

#### *Летальный исход*

Все когорты, получавшие талкетамаб п/к

Семь субъектов, получавших талкетамаб п/к, умерли на момент окончания сбора данных: 3 субъекта из-за прогрессирования заболевания, 1 из-за ВЛНЯ — нейроэндокринной карциномы, которую сочли не связанной с исследуемым лекарственным, и 3 субъекта в течение 100 дней после последней дозы без последующей противораковой терапии из-за неизвестных причин.

*Синдром высвобождения цитокинов (CRS)*

Механизм действия талкетамаба основан на связывании и активации T-клеток и высвобождении цитокинов в окружении опухоли, таким образом, CRS ожидается у пациентов, получающих талкетамаб, и CRS представляет собой важный выявленный риск талкетамаба с установленными стратегиями снижения во всех текущих и запланированных клинических исследованиях. Чтобы снизить риск CRS, субъекты получают ступенчато наращиваемые дозы талкетамаба и премедикацию (глюкокортикоиды, антигистамины и антипиретики) перед каждым ступенчатым наращиванием дозы и первой лечебной дозой талкетамаба в соответствии с протоколом.

Талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно

CRS был отмечен у 23 субъектов (76,7%), получавших RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно, в основном 1-й степени (60,0%) или 2-й степени (1033%) (таблица 13). Один пациент (3,3%) испытал явление CRS 3-й степени; пациент восстановился и продолжил лечение. CRS наблюдали только во время ранних доз цикла 1, и медианная продолжительность CRS составляла 2 дня (диапазон: 1–3 дня). Двадцать два субъекта (73,3%) получали вспомогательные меры в качестве лечения CRS (18 [60%] получали тоцилизумаб, по 1 субъекту [3,3%] получали кортикостероиды, сосудосуживающие средства и дополнительный кислород).

Талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели

CRS был отмечен у 18 субъектов (78,3%), получавших RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели, все случаи имели 1-ю степень (52,2%) или 2-ю степень (26,1%) (таблица 13). CRS наблюдали только во время ранних доз цикла 1, и медианная продолжительность CRS составляла 2 дня (диапазон: От 1 до 5 дней Семнадцать субъектов (73,9%) получали вспомогательные меры в качестве лечения CRS (15 [65,2%] получали тоцилизумаб, по 1 субъекту [4,3%] получали кортикостероиды и дополнительный кислород).

Все когорты, получавшие талкетамаб п/к

CRS был отмечен у 70,1% субъектов, получавших талкетамаб п/к, в основном 1-й степени (50,5%) или 2-й степени (18,6%) (таблица 13). Один субъект (1,0%) испытал явление CRS 3-й степени. Частота возникновения CRS и связанных с ним симптомов, по-видимому, зависит от дозы. CRS наблюдали только во время ранних доз цикла 1, и медианная продолжительность CRS составляла 2 дня (диапазон: От 1 до 5 дней). Шестьдесят пять субъектов (67,0%) получали вспомогательные меры в качестве лечения CRS (50 субъектов [51,5%] получали тоцилизумаб, 4 субъекта [4,1%] получали кортикостероиды, 2 субъекта [2,1%] получали сосудосуживающие средства и 8 субъектов [8,2%] получали дополнительный кислород).

*Неврологические неблагоприятные явления*

Учитывая механизм действия талкетамаба, нейротоксичность идентифицируется как важный потенциальный риск. В июне 2018 г. члены ASTCT разработали систему определения степени тяжести для явлений CRS и ICANS, индуцированных CAR-T-клетками, и ее можно применять и к другим биологическим препаратам. Она была опубликована в апреле 2019 г. Данное исследование началось в январе 2018 г.; следовательно, ВЛНЯ в части 1 и части 2 данного исследования не были закодированы с использованием рекомендаций ASTCT. Чтобы сделать это ретроспективно, потенциальные явления нейротоксичности (независимо от оцениваемой исследователем связанности) были идентифицированы медицинской группой заявителя посредством обзора ВЛНЯ, отмеченных и распределенных по классам систем органов на «расстройства нервной системы» и «психиатрические расстройства» в соответствии с предварительно заданным списком. Подгруппу этих явлений, которые, по мнению исследователя, были связаны с талкетамабом, считали явлениями нейротоксичности. ВЛНЯ в части 3 данного исследования и других продолжающихся или запланированных исследованиях будут кодироваться в соответствии с рекомендациями ASTCT и в них будет использоваться терминология ICANS для составления отчетности о нейротоксичности.

Талкетамаб при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно

Среди 30 субъектов, получавших талкетамаб п/к при RP2D 405 мкг/кг п/к еженедельно, явления нейротоксичности отмечены у 2 (6,7%) субъектов. Из

отмеченных явлений нейротоксичности ни одно не отмечалось более чем у одного субъекта.

#### Талкетамаб при RP2D 800 мкг/кг п/к раз в две недели

Среди 23 субъектов, получавших талкетамаб п/к пи RP2D 405 мкг/кг п/к  
5 еженедельно, явления нейротоксичности не отмечены.

#### Все когорты, получавшие талкетамаб п/к

Среди 97 субъектов, получавших любую дозу талкетамаба п/к на момент  
окончания сбора данных, явления нейротоксичности отмечены у 5 (5,2%)  
субъектов. Из отмеченных явлений нейротоксичности ни одно не отмечалось  
10 более чем у одного субъекта.

#### *Фармакокинетика*

По состоянию на 25 марта 2021 г. (дата окончания сбора данных ФК в  
данном исследовании) доступны данные ФК для 69 субъектов, получавших п/к  
талкетамаб в дозах в диапазоне от 5 до 800 мкг/кг еженедельно и 800 мкг/кг раз в  
15 две недели от MonumenTAL-1. Также были доступны данные ФК от 100  
субъектов, получавших талкетамаб в/в в дозах в диапазоне от 0,5 до 3,38 мкг/кг раз  
в две недели и от 1,5 до 180 мкг/кг еженедельно. На основании безопасности,  
эффективности и ФК идентифицировали дозу 405 мкг/кг п/к еженедельно как  
предполагаемую RP2D и оценили в части 2 и части 3 (400 мкг/кг для удобства  
20 работы) в MonumenTAL-1.

Предварительные результаты показали, что после в/в введения  $C_{max}$   
достигалась к концу в/в инфузии. Уровни талкетамаба быстро снижались с  
периодом полувыведения ( $t_{1/2}$ ) приблизительно 7 дней. Уровень воздействия после  
в/в введения увеличивался приблизительно пропорционально дозе в диапазоне от  
25 1,5 до 180 мкг/кг.

ФК талкетамаба дополнительно оценивали после подкожного введения  
талкетамаба еженедельно или раз в две недели. После еженедельного п/к введения  
профили зависимости концентрации от времени продемонстрировали меньшую  
вариабельность и более устойчивый характер. Предварительные результаты  
30 предполагают, что индивидуальное значение  $T_{max}$  достигалось в период с дня 2 до  
дня 8. При сходных вводимых дозах талкетамаба  $C_{max}$  была приблизительно в 5,6  
раза ниже, чем при в/в введении; минимальные уровни талкетамаба были  
сопоставимы между в/в и п/к введениями. Спонсор признает, что введение  
400 мкг/кг п/к еженедельно приведет к более высокому среднему значению  $C_{trough}$

(остаточная концентрация), более низкому среднему  $C_{\max}$  и сходному среднему  $C_{\text{avg}}$  в стационарном состоянии по сравнению с таковыми при введении 800 мкг/кг п/к раз в две недели. Однако межсубъектная вариабельность ФК талкетамаба была значительной, например CV для большинства ФК-параметров был выше 50%.

- 5 Следовательно, значения  $C_{\text{trough}}$  и  $C_{\max}$  в стационарном состоянии между 400 мкг/кг п/к еженедельно и 800 мкг/кг п/к раз в две недели по существу перекрываются. Обе схемы, 400 мкг/кг п/к еженедельно, и 800 мкг/кг п/к раз в две недели, были идентифицированы как RP2D на основании наблюдаемой эффективности и безопасности. Из-за уникального и нового механизма действия талкетамаба не
- 10 ясно, является ли  $C_{\max}$  движущей силой эффективности. Однако значение  $C_{\text{trough}}$  талкетамаба в обеих схемах введения было сравнимым или превышающим значения для максимального эффекта ( $EC_{90}$ ), идентифицированные в анализе цитотоксичности *ex vivo*. Кроме того, при уровнях дозы, равных или
- 15 превышающих 405 мкг/кг еженедельно и 800 мкг/кг раз в две недели, средние концентрации талкетамаба были выше, чем максимальная  $EC_{90}$ , полученная в анализе цитотоксичности *ex vivo* с использованием мононуклеарных клеток костного мозга от пациентов с множественной миеломой ( $n = 6$ ). В этом анализе оценивали способность талкетамаба индуцировать уничтожение мононуклеарных
- 20 клеток с использованием образцов костного мозга пациентов с множественной миеломой в совместной культуре с Т-клетками от здоровых доноров. На основании доступных данных о стационарном состоянии в цикле 3 среднее накопленное значение (на основе  $AUC_{\text{tau}}$ ) после еженедельного п/к введения находилось в диапазоне от 1,7 до 5,1. Кроме того, предварительный популяционный анализ ФК и некомпартментный анализ показали, что средняя биодоступность после
- 25 еженедельного п/к введения составляла 48%.

Сводная информация по ФК-параметрам талкетамаба по состоянию на 25 марта 2021 г. в цикле 1 и цикле 3 после многократных п/к введений еженедельно (400 мкг/кг) и раз в две недели (800 мкг/кг) представлена в таблице 14.

**Таблица 14. Предварительная сводная информация о ФК-параметрах талкетамаба для цикла 1 и цикла 3 после многократных п/к введений талкетамаба еженедельно (400 мкг/кг) и раз в две недели (800 мкг/кг)**

Когорта	Схема введения	C <sub>max</sub> [нг/мл]	AUC <sub>tau</sub> [нг.ч/мл] <sup>a</sup>	AR <sub>AUC</sub>	C <sub>trough</sub> [нг/мл]
<b>ФК-параметры талкетамаба [среднее (стд. откл.)] (цикл 1)</b>					
Когорты 20 и 23 <sup>b</sup> (N = 25)	400 1 р/нед	1363 (992)	139903(106157):		876(698) (N = 19)
Когорта 24 (N = 12)	800 1 р/2 нед	2395 (1647)	606614 (386533)		1203 (688) (N = 10)
<b>ФК-параметры талкетамаба [среднее (стд. откл.)] (цикл 3)</b>					
Когорты 20 и 23 <sup>b</sup> (N = 17)	400 1 р/нед	3243 (1567)	499243 (241097)	4,7 (3,0)	2805(1460) (N = 14)
Когорта 24 (N = 8)	800 1 р/2 нед	3901 (1408)	1015793 (378659)	2,4 (2,2)	2211 (657) (N = 7)

<sup>a</sup> Для 1 р/нед, AUC<sub>tau</sub> = AUC<sub>0-168 ч</sub>; Для 1 р/2 нед, AUC<sub>tau</sub> = AUC<sub>0-336 ч</sub>  
<sup>b</sup> ФК-параметры когорт 20 и 23 были объединены

### *Иммуногенность*

По состоянию на 7 апреля 7 2021 г. (время окончания сбора данных по иммуногенности в исследовании 64007957MMY1001) образцы от 161 субъекта (введения в/в и п/к) оценивали на иммуногенность. Предварительные результаты показали, что 12 из 100 субъектов (12%) с в/в введением (вплоть до 180 мкг/кг) и 7 из 61 субъектов (11%) с п/к введением (вплоть до 800 мкг/кг) были положительными по ADA против талкетамаба. Титры у большинства субъектов были низкими (равными минимально необходимому разведению для анализа [20]), за исключением 2 субъектов. На основании предварительной оценки, ADA, по-видимому, не влияют на уровень воздействия талкетамаба.

В рамках первоначальных научных рекомендаций CHMP подчеркивает необходимость предоставления годовых данных об иммуногенности для разрешения на продажу. Данные по иммуногенности уже были получены в этом исследовании (части 1 и 2) и будут собираться в части 3 (фаза 2). На момент подачи в течение 1 года будут доступны данные от субъектов из части 1 и части 2, которые все еще находятся в исследовании после истечения 1 года. Кроме того, будут включены данные по иммуногенности приблизительно за 6 месяцев от субъектов из части 3 данного исследования.

### *Фармакодинамика*

На момент окончания сбора данных 5 февраля 2021 г. данные фармакодинамики доступны для 28 участников, получавших RP2D в MomenTAL-1. Субъекты, которые получали талкетамаб 405 мкг/кг п/к, демонстрировали

фармакодинамические изменения, соответствующие предложенному механизму действия. Сюда входит единообразные повышения цитокинов, таких как IL-10 (медианная максимальная кратность изменения 8,582; диапазон: [1,42–73,82]), IL-2R $\alpha$  (3,866; 1,47–27,84), и IL-6 (87,800; 1,45–1841,25). Кроме того, индукцию активации Т-клеток, о которой свидетельствует повышение экспрессии маркеров активации на CD3+ Т-клетках, например CD25 (медианная максимальная кратность изменения 1,87 [диапазон: 0,72–9,76]), PD-1 (1,94; 1,09–6,51), HLA-DR (1,324; 0,76–5,64), CD38 (2,952; 0,6–11,30), LAG-3 (3,221; 1,16–11,36), TIM-3 (3,442; 1,06–15,09), и перераспределение Т-клеток, на которое указывают изменения общего абсолютного количества Т-клеток (0,623; 0,2–4,18), также наблюдали в когорте, получавшей 405 мкг/кг.

*Обновленные выводы, время окончания сбора данных*

По состоянию на 19 июля 2021 г. 95 пациентов получили п/к введение талкетамаба. Первоначально была идентифицирована RP2D, представляющая собой еженедельное п/к введение 405 мкг/кг талкетамаба со ступенчатым наращиванием дозы 10 и 60 мкг/кг. Продолжается исследование альтернативных схем дозирования, которые требуют менее частых введений. Также была идентифицирована RP2D для введения раз в две недели, представляющая собой п/к введение 800 мкг/кг талкетамаба со ступенчатым наращиванием дозы 10, 60 и 300 мкг/кг.

30 пациентов получали схему дозирования 405 мкг/кг еженедельно (медианный возраст: 61,5 года [диапазон: 46–80]; 63% мужчин; 100% получавших три класса препаратов; 80% получавших пять классов препаратов; 77% рефрактерных к трем классам препаратов, 20% рефрактерных к пяти препаратам; 30% получавших ранее терапию, нацеленную на ВСМА). 23 пациента получали схему дозирования 800 мкг/кг раз в две недели (медианный возраст: 60,0 года [диапазон: 47–84]; 52% женщин; 96% получавших три класса препаратов; 70% получавших пять классов препаратов; 65% рефрактерных к трем классам препаратов, 22% рефрактерных к пяти препаратам; 17% получавших ранее терапию, нацеленную на ВСМА).

Не было случаев прекращения лечения из-за НЯ при любой из RP2D. Наиболее распространенными НЯ при дозе 405 мкг/кг еженедельно были CRS (73%; степень 3/4: 3%), нейтропения (67%; степень 3/4: 60%), дисгевзия (60%; все степени 1/2); кожные НЯ наблюдались у 77% пациентов (ногтевые расстройства:

30%), и инфекции наблюдались у 37% пациентов (степени 3/4: 3%). Наиболее распространенными НЯ при дозе 800 мкг/кг раз в две недели были CRS (78%; все степени 1/2), сухость во рту (44%; все степени 1/2) и нейтропения (44%; степень 3/4: 35%); кожные НЯ наблюдались у 65% пациентов (ногтевые расстройства: 17%), и инфекции наблюдались у 13% пациентов (степени 3/4: 4%).

При медианной продолжительности последующего наблюдения 7,5 месяца (диапазон: 0,9–15,2) общая доля ответов (ORR) составляла 70% (очень хороший частичный ответ или лучше  $\geq$  VGPR): 57%) у 30 пригодных для оценки ответа пациентов, получавших дозу 405 мкг/кг еженедельно. При медианной продолжительности последующего наблюдения 3,7 месяца (диапазон 0,0–12,0) ORR составляла 71% ( $\geq$  VGPR: 53%) у 17 пригодных для оценки ответа пациентов, которые получали дозы 800 мкг/кг раз в две недели. Ответы были устойчивыми и интенсифицировались с течением времени в обеих когортах (Фиг.); медианная продолжительность ответа не была достигнута. Большинство ответов сохранялись в течение 6 месяцев, причем 66% (10/15) и 85% (7/8) пациентов продолжали лечение в когортах, получавших 405 мкг/кг еженедельно и 800 мкг/кг раз в две недели соответственно. Минимальные уровни талкетамаба в сыворотке были сопоставимы при обеих RP2D. Данные фармакодинамики по когортам, получавшим оба уровня доз, показали единообразную активацию периферических Т-клеток и индукцию цитокинов, что демонстрирует механизм действия талкетамаба.

Эти результаты показывают, что п/к введение талкетамаба хорошо переносится и очень эффективно при обеих RP2D. Предварительные данные по когорте, получавшей 800 мкг/кг раз в две недели, указывают на то, что менее частое п/к введение более высоких доз талкетамаба не оказывает отрицательного влияния на ранее описанный профиль безопасности.

#### *Моделирование фармакокинетики*

Дополнительное моделирование данных позволило получить подтверждение данных фармакокинетики (ФК) для RP2D 800 мкг/кг, вводимой в циклах 1 и 2. На основании результатов моделирования максимальная средняя концентрация в сыворотке ( $C_{\max}$ ) для пациентов, получавших в цикле 2 дозу 800 мкг/кг, составляла 4233,4 нг/мл (диапазон 1247,4–12710,1 нг/мл), и самая низкая средняя концентрация талкетамаба в крови ( $C_{\min}$ ) составляла 2670,4 нг/мл (диапазон 662,7–8100,4 нг/мл). Сводная информация по смоделированным

показателям уровня воздействия ( $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$ , и AUC (площадь под кривой)) для 4 различных доз талкетамба (включая 800 мкг/кг) в цикле 2 представлена в таблице 15.

5 **Таблица 15. Сводная информация по смоделированным показателям уровня воздействия, средним  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  и AUC при различных схемах дозирования талкетамба в цикле 2**

Схема введения	$C_{\max}$ , нг/мл	$C_{\min}$ , нг/мл	AUC, нг × день/мл [в интервале дозирования]	AUC <sub>0-14</sub>
800 1 р/нед <sup>a</sup>	4233,4 (1247,4–12 710,1)	2670,4 (662,7–8100,4)	25 574,8 (7349,3–77 736,2)	51 149,6
400 1 р/нед <sup>a</sup>	2116,7 (623,7–6355,1)	1335,2 (331,3–4050,2)	12 787,4 (3674,6–38 868,1)	25 574,8
800 1 р/2 нед <sup>a</sup>	2469,4 (772,9–6894,6)	1094,0 (178,6–3711,2)	26 277,8 (7562,2–80 807,8)	26 277,8
1200 1 р/2 нед <sup>a</sup>	3704,1 (1159,3–10 341,9)	1641,1 (268,0–5566,9)	39 416,7 (11 343,3–121 211,8)	39416,7
1600 1 р/2 нед <sup>a</sup>	4938,8 (1545,7–13 789,2)	2188,1 (357,3–7422,5)	52 555,6 (15 124,4–161 615,7)	52 555,6
1600 1 р/3 нед <sup>b</sup>	3606,3 (1188,8–9222,1)	994,0 (127,5–3607,2)	50 509,1 (14 585,4–149 449,3)	33 672,7
1600 1 р/4 нед <sup>a</sup>	3403,7 (1099,1–8626,6)	703,8 (60,5–2982,0)	54 714,5 (15 290,0–171 443,3)	27 357,3

Прогностическая медиана (5-й и 95-й процентиля)

<sup>a</sup>Показатели уровня воздействия вычислены для 2-го цикла

10 <sup>b</sup>Показатели уровня воздействия вычислены после 2-й дозы

15 Среднее значение  $C_{\max}$  для пациентов, получавших 800 мкг/кг талкетамба, в стационарном состоянии составляло 4808,9 нг/мл (диапазон 1329,0–18 938,7 нг/мл), и среднее значение  $C_{\min}$  составляло 3908,3 нг/мл (диапазон 751,2–16766,7 нг/мл). Сводная информация по смоделированным показателям уровня воздействия ( $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  и AUC) при различных схемах дозирования талкетамба (включая 800 мкг/кг) в стационарном состоянии представлена в таблице 16.

**Таблица 16. Сводная информация по показателям уровня воздействия — средним  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и AUC — при различных схемах дозирования талкетамба в стационарном состоянии**

Схема введения	$C_{max}$ , нг/мл	$C_{min}$ , нг/мл	AUC, нг × день/мл [в интервале дозирования]	AUC <sub>0-14</sub>
800 1 р/нед	4808,9 (1329,0–18 938,7)	3908,3 (751,2–16 766,7)	31 419,9 (7783,8–127 114,7)	62 839,8
400 1 р/нед	2404,4 (664,5–9469,4)	1954,2 (375,6–8383,4)	15 709,9 (3891,9–63 557,3)	31 419,8
800 1 р/2 нед	2816,6 (828,6–9947,7)	1578,7 (192,6–7730,7)	31 426,7 (7783,8–127 687,7)	31 426,7
1200 1 р/2 нед	4224,9 (1242,9–14 921,5)	2368,1 (289,0–11 596,0)	47 140,0 (11 675,7–191 531,6)	47 140,0
1600 1 р/2 нед	5633,4 (1657,2–19 895,4)	3157,4 (385,3–15 461,4)	62 853,4 (15 567,6–255 375,4)	62 853,4
1600 1 р/3 нед	4498,9 (1345,3–14 159,5)	1686,1 (152,3–9719,1)	62854,1 (15 567,6–255 468,4)	41 902,2
1600 1 р/4 нед	3940,9 (1167,6–11 640,4)	1040,8 (64,9–6866,8)	62 858,8 (15 567,6–257 793,1)	31 429,4

Прогностическая медиана (5-й и 95-й процентиля)

5 **Часть 2 (часть с наращиванием дозы) — схема дозирования**

Субъекты получали лечение в части 2 (NCT04634552) после идентификации предполагаемой (-ых) RP2D талкетамба в части 1.

10 П/к введение: после идентификации предполагаемой RP2D для п/к введения субъекты получали дозу 405 мкг/кг, представляющую собой RP2D п/к 1 р/нед, на стадии наращивания дозы (со ступенчатым наращиванием доз 10 и 60 мкг/кг) для дополнительной демонстрации безопасности и характеристики предварительной противоопухолевой активности. Другая подгруппа субъектов получала 800 мкг/кг в виде дозы RP2D п/к раз в две недели на стадии наращивания дозы (со ступенчатым наращиванием доз 10, 60 и 300 мкг/кг).

15 В части 2 могли участвовать до 40 субъектов, которые получали в/в или п/к талкетамб при RP2D 405 мкг/кг или 800 мкг/кг. Кроме того, те же схемы дозирования, рекомендованные в части 1, можно использовать для дополнительной характеристики предварительной противоопухолевой активности и безопасности у дополнительных субъектов, получавших интересующие дозы  
20 RP2D. У субъектов, получающих лечение в части 2, будут применяться те же меры

поддерживающей терапии, которые использовались в части 1 исследования. SET (Группа по оценке исследования) может остановить дальнейшее привлечение участников в когорты наращивания дозы на период ожидания результатов какого-либо рассмотрения в SET, или если возникающая в ходе лечения токсичности определена как приводящая к нежелательным изменениям в плане риска или пользы для субъекта.

#### Правило остановки

Для достигнутого способа введения в части 2 данные об ограничивающей дозу токсичности (DLT) будут оцениваться приблизительно после каждых 5 субъектов (например, 5-го, 10-го и т. д.) с предполагаемой RP2D на предмет завершения цикла 1 лечения или преждевременного прекращения. Будет выполняться аппроксимация моделью BLRM, включая все кумулятивные данные для субъектов из части 1 (повышение дозы) и части 2 (наращивание дозы). Если апостериорная вероятность того, что доля DLT находящаяся в диапазоне  $[0,25-1]$ , больше или равна 25% (т. е.  $\text{Prob}[p]_{\text{TOX}}$ , предполагаемая RP2D)  $> 0,25$  данные]  $\geq 0,25$ ), спонсор остановит дополнительное привлечение в конкретную когорту предполагаемой RP2D. При аппроксимации моделью BLRM для вычисления апостериорной вероятности будут рассматриваться все DLT, которые возникали в течение цикла 1 или цикла 2, вплоть до текущего момента времени. Если привлечение участников в текущую предполагаемую RP2D останавливают на основании рассмотрения в SET, возможно исследование других когорт наращивания дозы с более низкими уровнями дозы.

#### Часть 3 (фаза 2, название исследования: MonumenTAL-1)

В Часть 3 будут включены три разных когорты, когорта А, когорта В и когорта С. Когорты А, В и С включают характерных представителей подгруппы рецидивирующих/рефрактерных пациентов с множественной миеломой, которые имеют ограниченные варианты лечения. Эти когорты определяются следующим образом.

В когорту А (400 мкг/кг еженедельно п/к) будут включаться субъекты с множественной миеломой, которые ранее получали  $\geq 3$  предыдущих линий терапии, которые включают по меньшей мере один ингибитор протеасом (PI), одно иммуномодулирующее имидное лекарственное средство (IMiD) и одно моноклональное антитело к CD38, и не подвергались воздействию терапий, перенаправляющих Т-клетки, такие как CAR-T или биспецифические антитела.

В когорту В (400 мкг/кг еженедельно п/к) будут включаться субъекты с множественной миеломой, которые ранее получали  $\geq 3$  предыдущих линий терапии, которые включают по меньшей мере один PI, один IMiD и одно моноклональное антитело к CD38, и подвергались воздействию терапий, перенаправляющих Т-клетки, такие как CAR-T или биспецифические антитела.

В когорту С (800 мкг/кг раз в две недели п/к) будут включаться субъекты с множественной миеломой, которые ранее получали  $\geq 3$  предыдущих линий терапии, которые включают по меньшей мере один PI, один IMiD и одно моноклональное антитело к CD38, и не подвергались воздействию терапий, перенаправляющих Т-клетки, такие как CAR-T или биспецифические антитела.

Участники в когорты А и В будут включаться после того, как примерно 20 субъектов пройдут лечение с помощью п/к талкетамаба при RP2D 400 мкг/кг или 800 мкг/кг в течение по меньшей мере одного цикла. Спонсор также может определить, что для дальнейшей оценки безопасности и дозы перед выполнением части 3 требуется дополнительное количество субъектов. Включение в когорту С начнется после того, как 20 субъектов пройдут лечение с помощью п/к введения талкетамаба при RP2D 800 мкг/кг раз в две недели в течение по меньшей мере 1 цикла. В отличие от части 2, выбранные RP2D для части 3 представляют собой 400 мкг/кг еженедельно и 800 мкг/кг раз в две недели талкетамаба п/к вплоть до прогрессирования заболевания. Предполагаемые RP2D для части 2 представляют собой 405 мкг/кг еженедельно и 800 мкг/кг раз в две недели талкетамаба п/к вплоть до прогрессирования заболевания.

В части 3 субъектам будет разрешено перейти со схемы дозирования 400 мкг/кг п/к еженедельно на схему 800 мкг/кг п/к раз в две недели, если субъект демонстрирует полный ответ (CR) или лучше в течение минимум 6 месяцев. Изменение схемы введения также должно быть одобрено спонсором на основе сопоставимых предварительных данных ФК, безопасности и эффективности для этих 2 схем дозирования. Схема праймирующей дозы в части 3 будет состоять из 2 доз (10 и 60 мкг/кг), разделенных периодом от 2 до 4 дней, и будет завершена за 2–4 дня до введения первой лечебной дозы (т. е. если нет задержек в лечении, первая праймирующая доза (10 мкг/кг) должна быть введена за 5–8 дней до введения первой лечебной дозы, и вторая праймирующая доза (60 мкг/кг) за 2–4 дня до введения первой лечебной дозы). Также в части 3 у пациентов будут оценены биомаркеры.

Нежелательным явлением, представляющим особый интерес для части 3, является нейротоксичность степеней  $\geq 2$  (т. е. ICANS (связанный с иммунной эффекторной клеткой синдром нейротоксичности), симптомы ICANS и нейротоксичность, не связанная с ICANS). Что касается неврологического

5 обследования T&E для части 3, то оценку проводят во время праймирующей дозы 1, а при скрининге оценка отсутствует.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения допускают множество изменений и модификаций и что такие изменения и модификации

10 могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемые пункты формулы изобретения включают все такие эквивалентные вариации, которые соответствуют истинной сущности и объему настоящего изобретения.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой

15 или описанной в этом документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, предпочтительно множественной миеломы, у нуждающегося в этом субъекта, включающий  
5 введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 или его антигенсвязывающего фрагмента, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией.
- 10 2. Способ по п. 1, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят внутривенно или подкожно в дозе от около 0,2 мкг/кг до около 2400 мкг/кг.
3. Способ по п. 2, включающий:
  - 15 (1) введение субъекту биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 внутривенно или подкожно в первой праймирующей дозе от 0,5 мкг/кг до 10 мкг/кг, например 0,5 мкг/кг, 1,0 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2,25 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 2,75 мкг/кг, 3,0 мкг/кг, 3,25 мкг/кг, 3,38 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 3,75 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг или любое промежуточное значение, предпочтительно каждые 2–4 дня, и
  - 20 (2) последующее введение субъекту биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 подкожно в лечебной дозе выше первой праймирующей дозы в диапазоне от 1,5 мкг/кг до 2400 мкг/кг или от 1,5 мкг/кг до 1000 мкг/кг, например 1,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 30 мкг/кг, 45 мкг/кг, 100 мкг/кг, 135 мкг/кг, 200 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 25 405 мкг/кг, 500 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг, 1200 мкг/кг, 1600 мкг/кг, 2000 мкг/кг, 2400 мкг/кг или любое промежуточное значение, предпочтительно ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно или два раза в неделю, причем необязательно способ дополнительно включает введение субъекту  
30 биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 подкожно в виде одной или более дополнительных праймирующих доз выше первой праймирующей дозы, но ниже лечебной дозы, причем одну или более дополнительных праймирующих доз вводят после первой праймирующей дозы, но до введения лечебной дозы.

4. Способ по п. 2, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят внутривенно в дозе от около 0,2 мкг/кг до около 500 мкг/кг, предпочтительно от около 1 мкг/кг до около 300 мкг/кг, наиболее предпочтительно от около 10 мкг/кг до около 200 мкг/кг, например около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мкг/кг или любое промежуточное значение, предпочтительно ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно или два раза в неделю.
5. Способ по п. 4, включающий:
- 10 (1) введение субъекту биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 внутривенно в первой праймирующей дозе от 0,5 мкг/кг до 5 мкг/кг, например 0,5 мкг/кг, 1,0 мкг/кг, 1,5 мкг/кг, 2,25 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 2,75 мкг/кг, 3,0 мкг/кг, 3,25 мкг/кг, 3,38 мкг/кг, 3,5 мкг/кг, 3,75 мкг/кг, 4 мкг/кг, 4,5 мкг/кг, 5 мкг/кг или любое промежуточное значение, 15 предпочтительно каждые 2–4 дня, и
- (2) последующее введение субъекту биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 внутривенно в лечебной дозе выше первой праймирующей дозы в диапазоне от 1,5 мкг/кг до 200 мкг/кг, например 1,5 мкг/кг, 2,25 мкг/кг, 3,38 мкг/кг, 5 мкг/кг, 7,5 мкг/кг, 11,25 мкг/кг, 20 мкг/кг, 20 40 мкг/кг, 60 мкг/кг, 80 мкг/кг, 100 мкг/кг, 120 мкг/кг, 140 мкг/кг, 160 мкг/кг, 180 мкг/кг, 200 мкг/кг или любое промежуточное значение, предпочтительно ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно или два раза в неделю, причем необязательно способ дополнительно включает введение субъекту 25 биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 внутривенно в виде одной или более дополнительных праймирующих доз выше первой праймирующей дозы, но ниже лечебной дозы, причем одну или более дополнительных праймирующих доз вводят после первой праймирующей дозы, но до введения лечебной дозы.
- 30 6. Способ по п. 2, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 вводят подкожно в дозе от около 0,5 мкг/кг до около 2400 мкг/кг, или от около 1 мкг/кг до около 2400 мкг/кг, или от около 10 мкг/кг до около 2400 мкг/кг, например около 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650,

700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1200, 1600, 2000, 2400 мкг/кг или любое промежуточное значение, предпочтительно ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно или два раза в неделю.

- 5 7. Способ по п. 6, включающий:
- (1) введение субъекту биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 в одной или более праймирующих дозах от 0,3 мкг/кг до 400 мкг/кг предпочтительно каждые 2–4 дня, и
- 10 (2) последующее введение субъекту биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 в лечебной дозе выше праймирующих доз, например от 1 мкг/кг до 2400 мкг/кг, предпочтительно ежемесячно, раз в три недели, раз в две недели, еженедельно или два раза в неделю.
- 15 8. Способ лечения множественной миеломы у нуждающегося в этом субъекта, включающий подкожное введение субъекту 405 мкг/кг биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 или его антигенсвязывающего фрагмента еженедельно или раз в две недели, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией, предпочтительно начальное введение 405 мкг/кг биспецифического антитела к
- 20 GPRC5DxCD3 или его антигенсвязывающего фрагмента происходит после введения субъекту одной или более праймирующих доз антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например одной или более праймирующих доз 10, 60 и 300 мкг/кг, вводимых подкожно еженедельно или раз в две недели.
- 25 9. Способ лечения множественной миеломы у нуждающегося в этом субъекта, включающий подкожное введение субъекту 800 мкг/кг биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 или его антигенсвязывающего фрагмента еженедельно или раз в две недели, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией,
- 30 предпочтительно начальное введение 800 мкг/кг биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 или его антигенсвязывающего фрагмента происходит после введения субъекту одной или более праймирующих доз антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например одной или более праймирующих доз 10, 60 и 300 мкг/кг, вводимых подкожно еженедельно или раз в две недели.

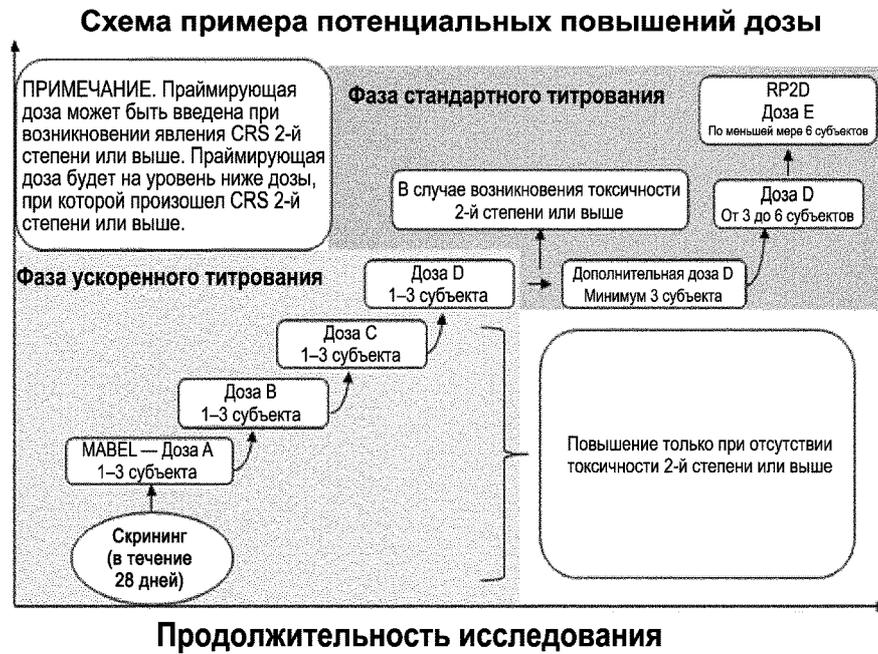
10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 4, HCDR2 с SEQ ID NO: 5, HCDR3 с SEQ ID NO: 6, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 7, LCDR2 с SEQ ID NO: 8 и LCDR3 с SEQ ID NO: 9, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 14, HCDR2 с SEQ ID NO: 15, HCDR3 с SEQ ID NO: 16, LCDR1 с SEQ ID NO: 17, LCDR2 с SEQ ID NO: 18 и LCDR3 с SEQ ID NO: 19.
11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором GPRC5D-связывающий домен содержит переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 10, и переменную область легкой цепи (VL), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 11, а CD3-связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 20, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 21.
12. Способ по любому из пп. 1–11, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в первой тяжелой цепи (HC1), а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 во второй тяжелой цепи (HC2), причем нумерация остатков соответствует EU-индексу.
13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.
14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 содержит HC1, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 12, первую легкую цепь (LC1), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 13, и HC2, имеющую аминокислотную

последовательность с SEQ ID NO: 22, и вторую легкую цепь (LC2), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 23.

15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 представляет собой талкетамаб.
16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором лечение достигает полного ответа, строгого полного ответа, очень хорошего частичного ответа, частичного ответа, минимального ответа или стабильного статуса заболевания, и его можно продолжать до прогрессирования заболевания или отсутствия пользы для пациента.
17. Способ по п. 16, в котором лечение достигает полного ответа, который **характеризуется** негативным статусом минимального остаточного заболевания (MRD), предпочтительно негативным статусом MRD при  $10^{-6}$  клеток, как определено посредством секвенирования нового поколения (NGS), или общей долей ответов по меньшей мере 20%, например по меньшей мере 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% или любое промежуточное значение.
18. Способ по любому из пп. 1–17, в котором лечение приводит к уровню воздействия биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 со средним значением в стационарном состоянии  $C_{max}$  от 10 до 25 000 нг/мл, например от 100 до 20 000 нг/мл или от 1000 до 10 000 нг/мл, и средним значением в стационарном состоянии  $AUC_{0-14d}$  от 1000 до 1 500 000 нг ч/мл, например от 5000 до 1 000 000 нг ч/мл или от 10 000 до 1 000 000 нг ч/мл.
19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором предшествующее противораковое лечение выбрано из группы, состоящей из талидомида, леналидомида, помалидомида, бортезомиба, иксазомиба, карфилзомиба, панобиностата, памидроната, золедроновой кислоты, даратумумаба, элотузумаба, мелфалана, селинекса, белантамаба мафодотина-blmf, венетоклакса, CC-92480, терапий CAR-T-клетками, других нацеленных на ВСМА терапий, других нацеленных на CD38 терапий и комбинаций двух или более из них.

20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором субъект представляет собой человека, нуждающегося в лечении множественной миеломы, и у него наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей терапией множественной миеломы.
21. Способ по любому из пп. 1–20, дополнительно включающий введение субъекту одного или более дополнительных противораковых терапевтических средств.
22. Способ по п. 21, в котором одно или более дополнительных противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантатов аутологичных стволовых клеток (ASCT), облучения, хирургического вмешательства, химиотерапевтических агентов, терапий CAR-T-клетками, клеточных терапий, иммуномодулирующих агентов, нацеленных на рак терапий, терапии, которая уменьшает или истощает клетки Treg, и комбинаций двух или более из них.
23. Способ по п. 21, в котором одно или более дополнительных противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из селинексора, белантамаба мафотадина-blmf, изатуксимаба, венетоклакса, леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида, гидроксидаунорубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, СС-92480, нилотиниба, босутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба, данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевины, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозид-б-тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, б-меркаптопурина, азацитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты, и комбинаций двух или более из них.

# Повышение дозы талкетамаба

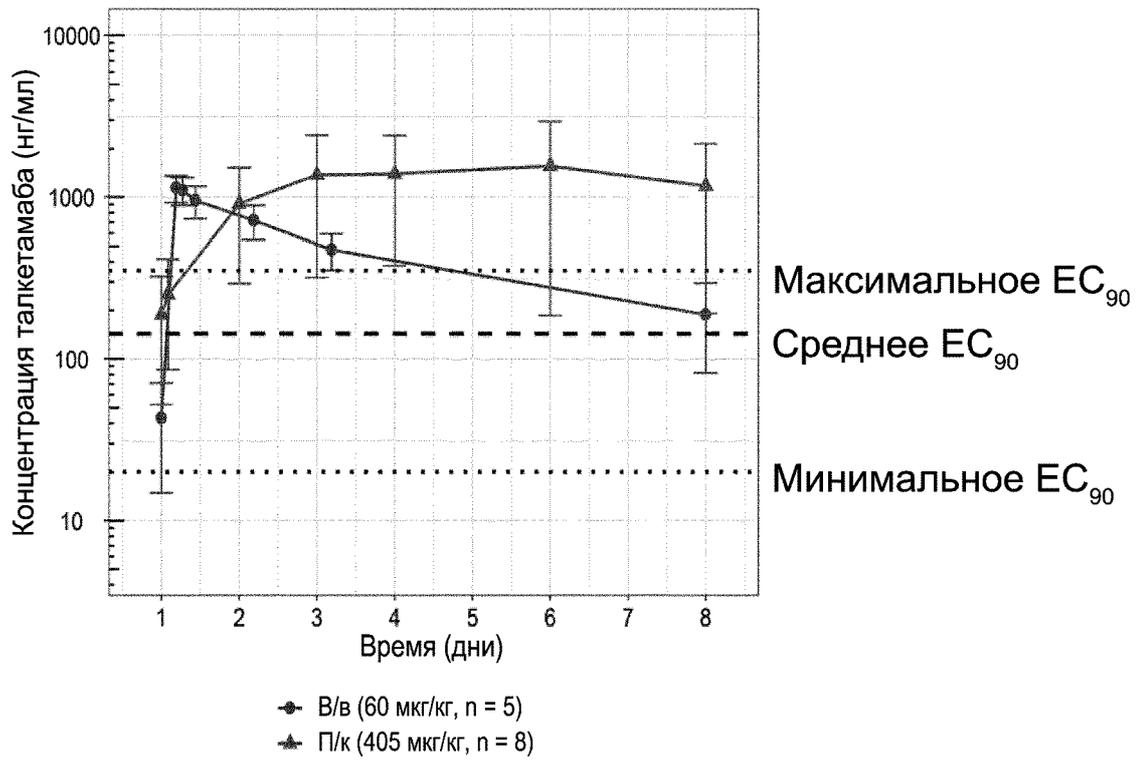


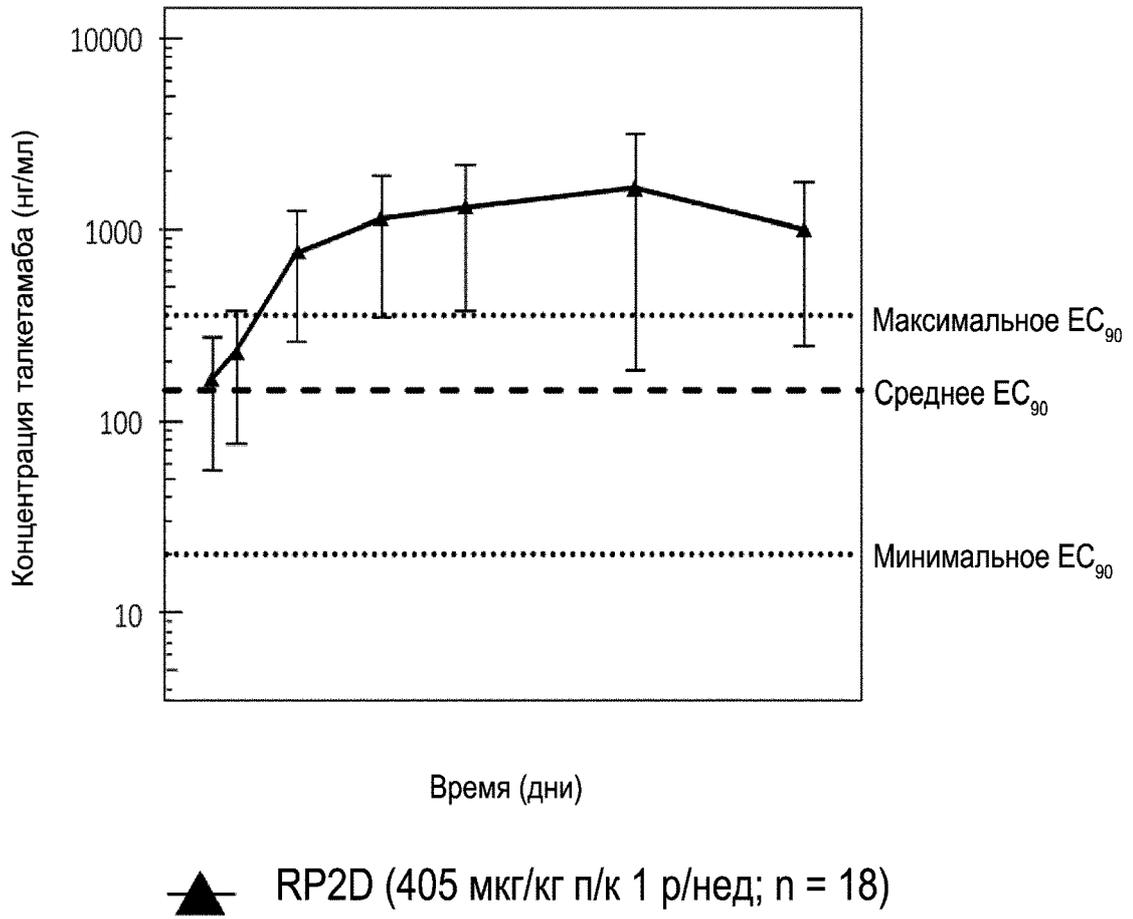
**Фиг. 1А**

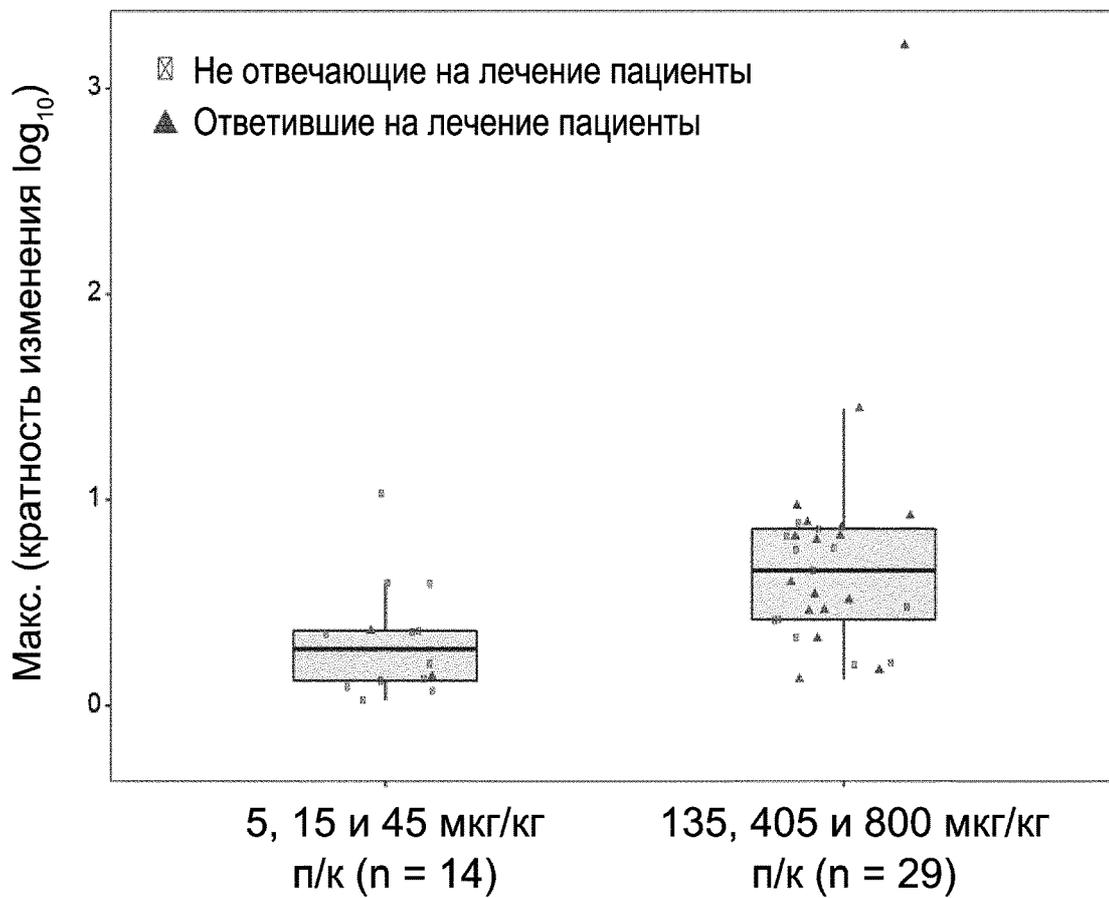


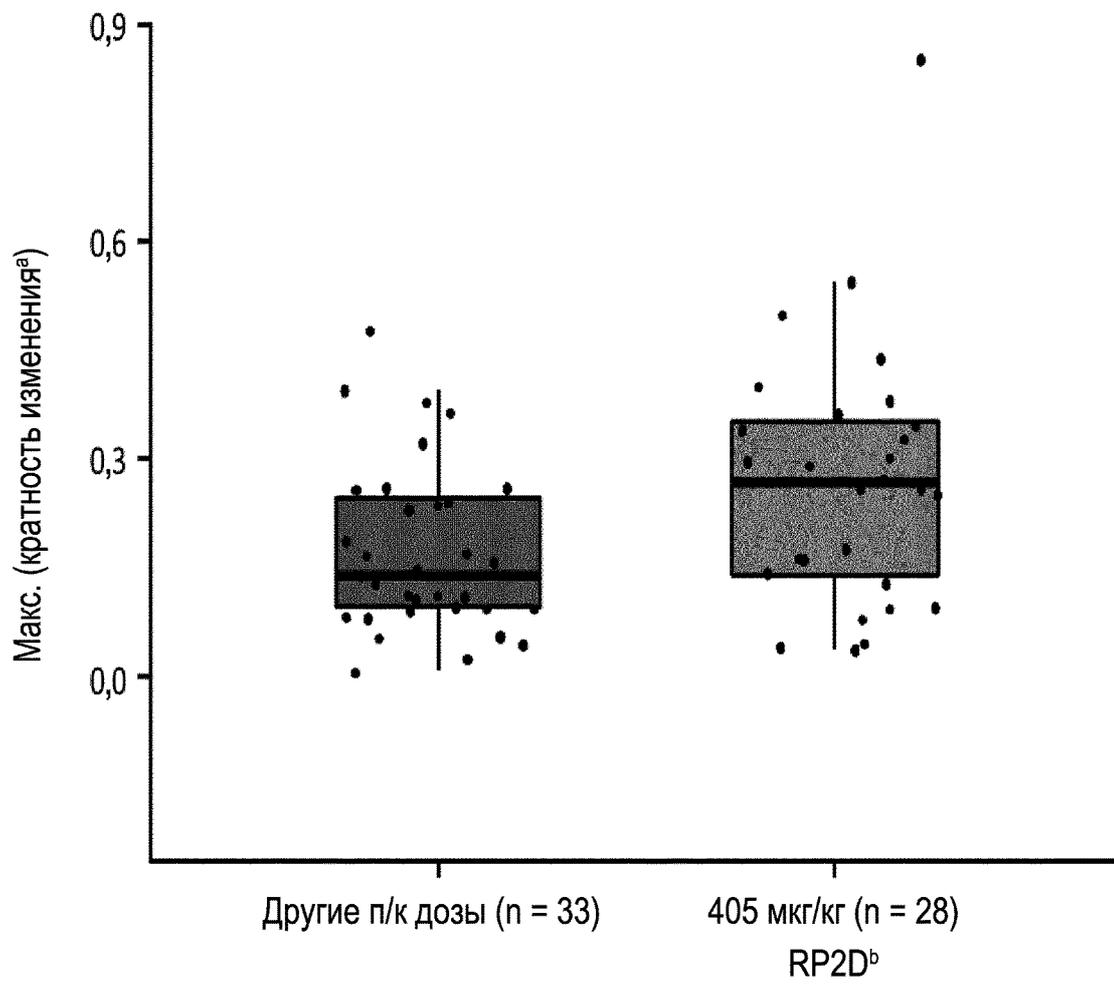
<sup>a</sup>Глюкокортикоид, антигистаминный препарат и антипиретик; <sup>b</sup>1–3 ступенчатых наращивания дозы в течение 1 недели перед полной дозой.

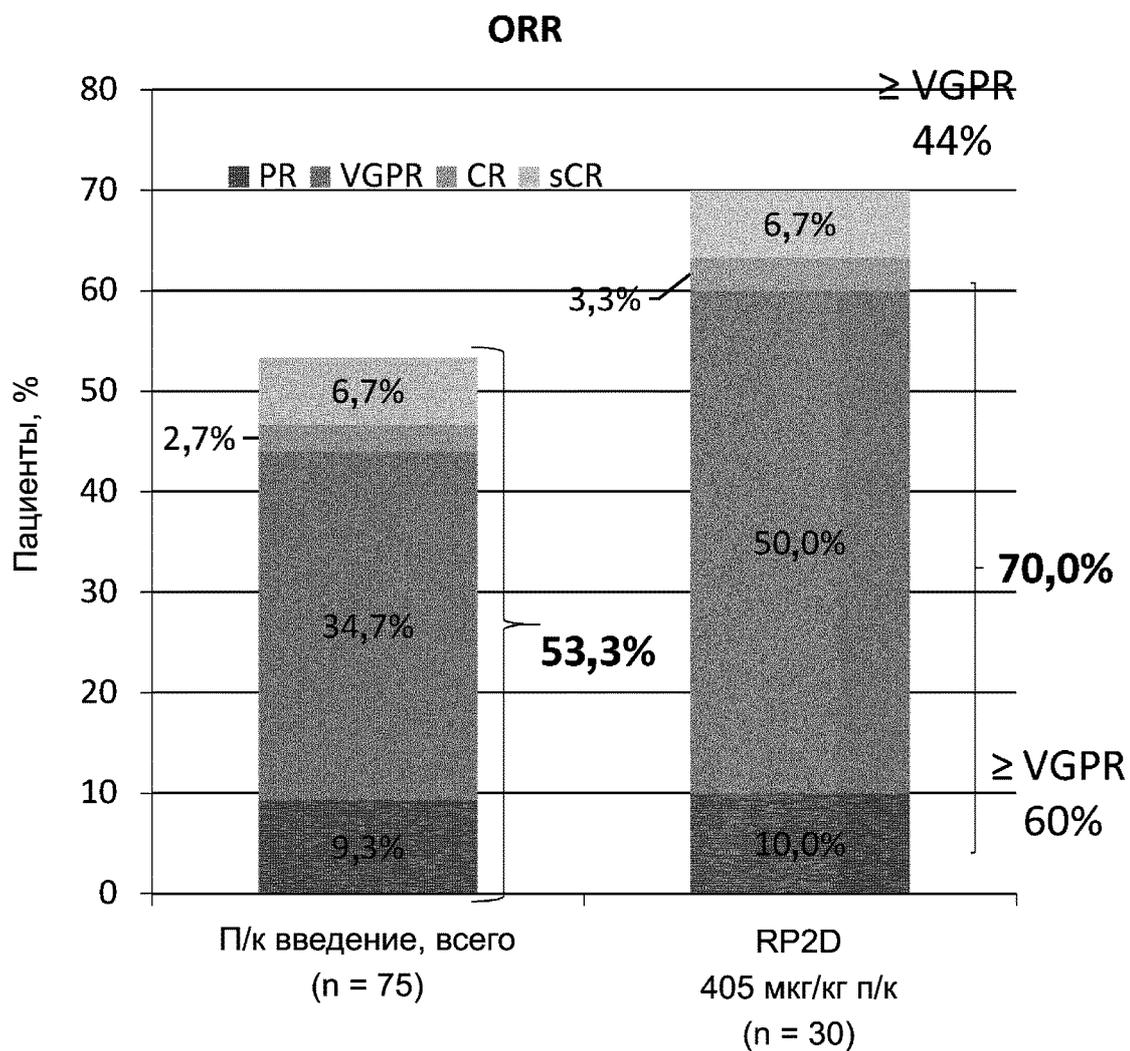
**Фиг. 1Б**

**Фиг. 2А**

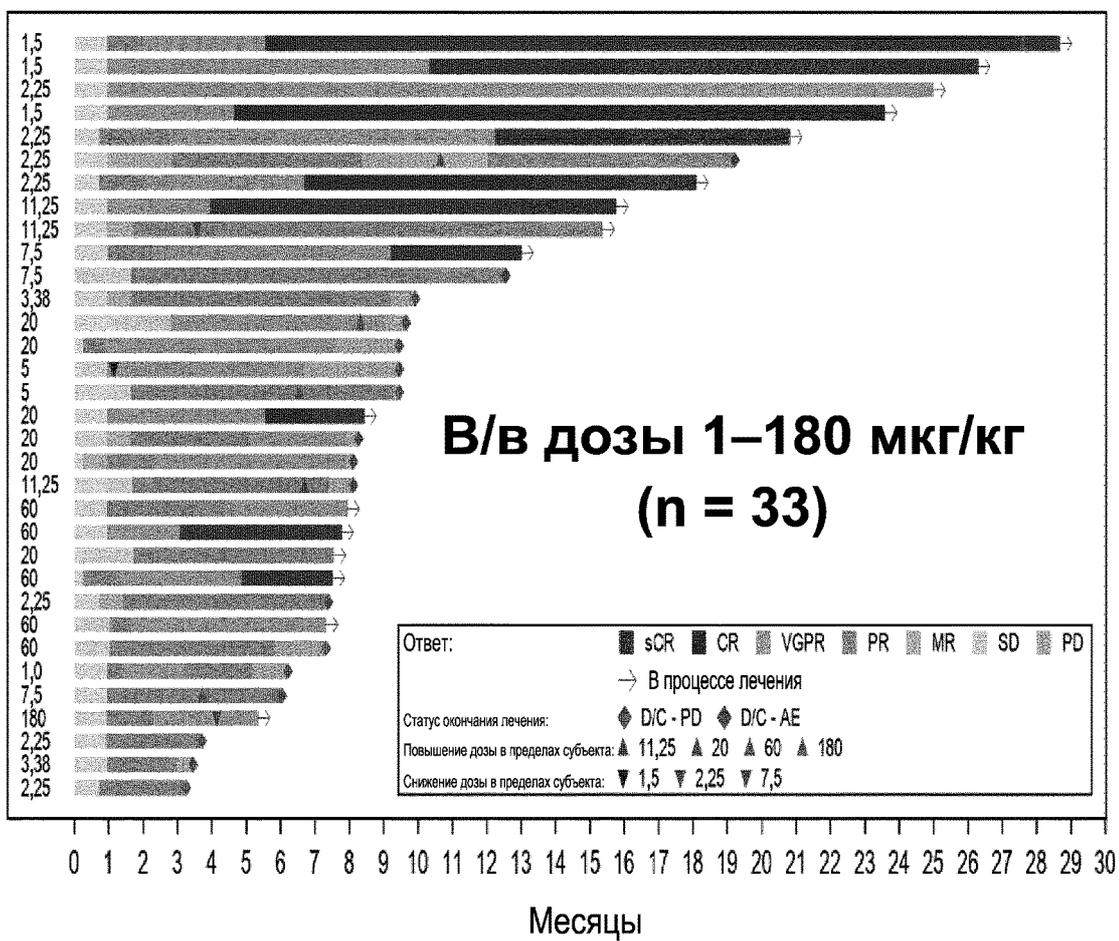
**Фиг. 2Б**

**Фиг. 3А**

**Фиг. 3Б**

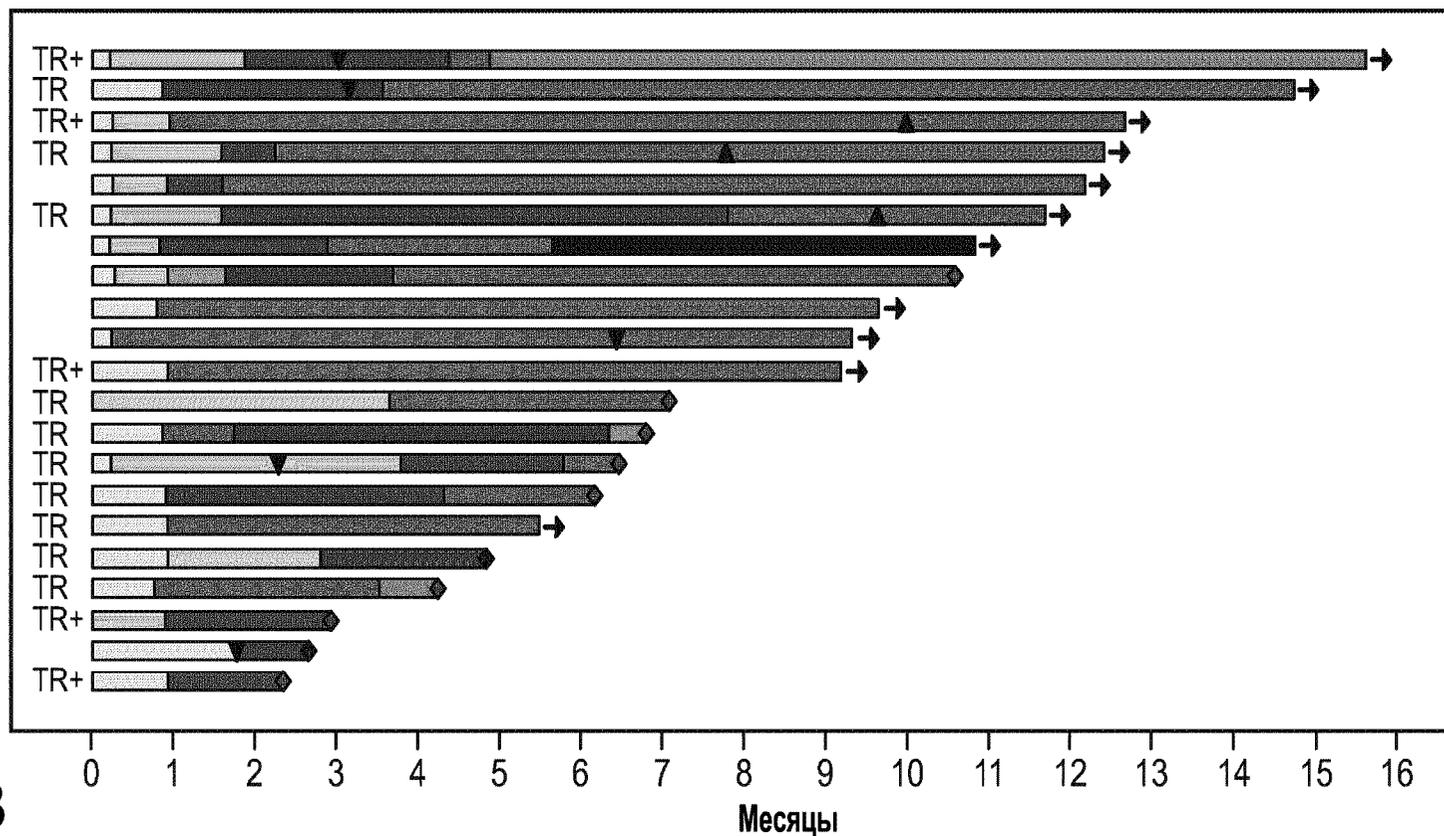


**Фиг. 4**



Фиг. 5А

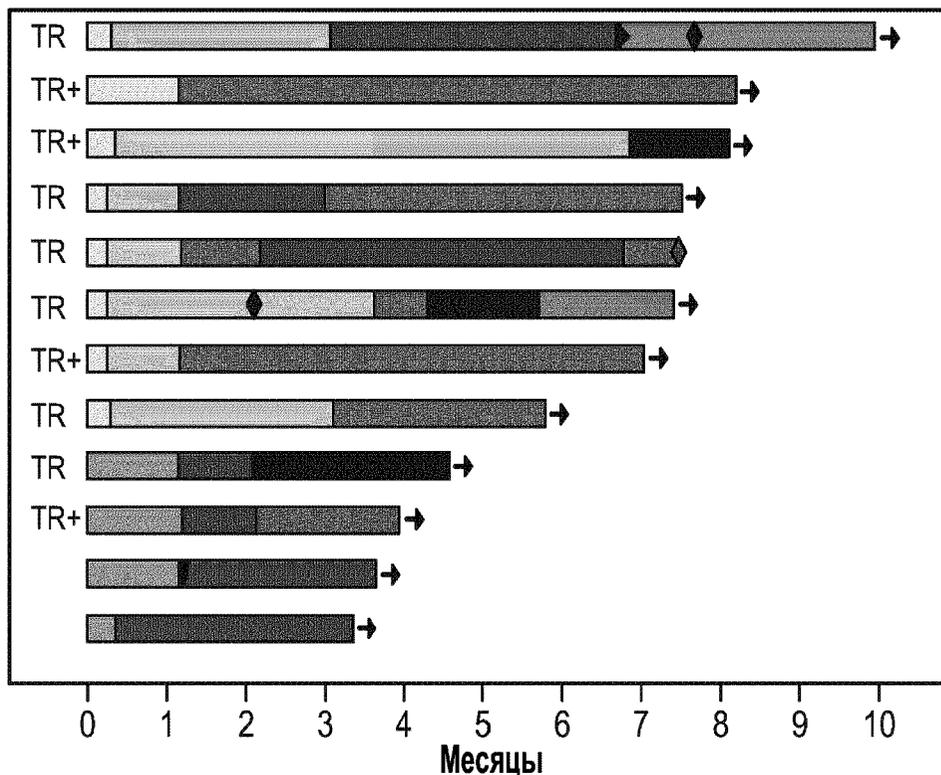




Фиг. 5В

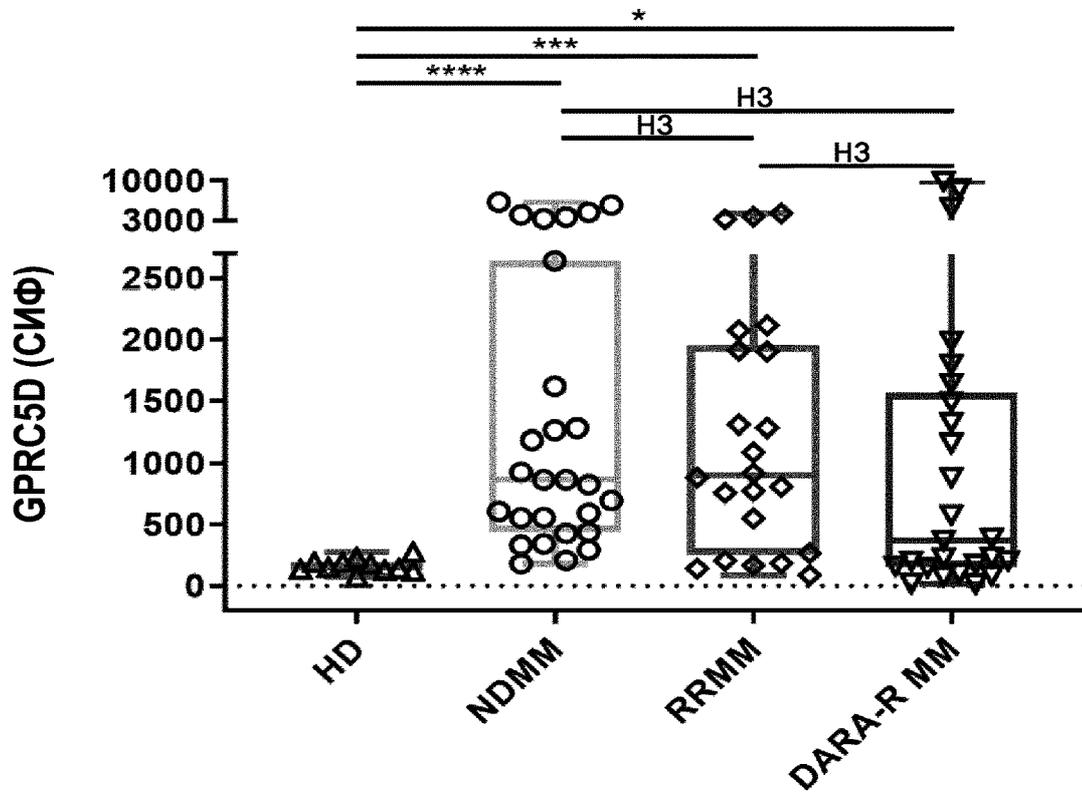
Ответ	<span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #cccccc; border: 1px solid black;"></span> sCR <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #333333; border: 1px solid black;"></span> CR <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #666666; border: 1px solid black;"></span> VGPR <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #444444; border: 1px solid black;"></span> PR <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #888888; border: 1px solid black;"></span> MR <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #d3d3d3; border: 1px solid black;"></span> SD <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #e0e0e0; border: 1px solid black;"></span> PD
	→ В процессе лечения на 19 июля 2021 г.
Статус окончания лечения:	◆ D/C — P/D ◆ DC — субъект выбыл ◆ D/C — решение врача
Повышение дозы в пределах субъекта:	▲ 800
Снижение дозы в пределах субъекта:	▼ 135

Фиг. 5Г

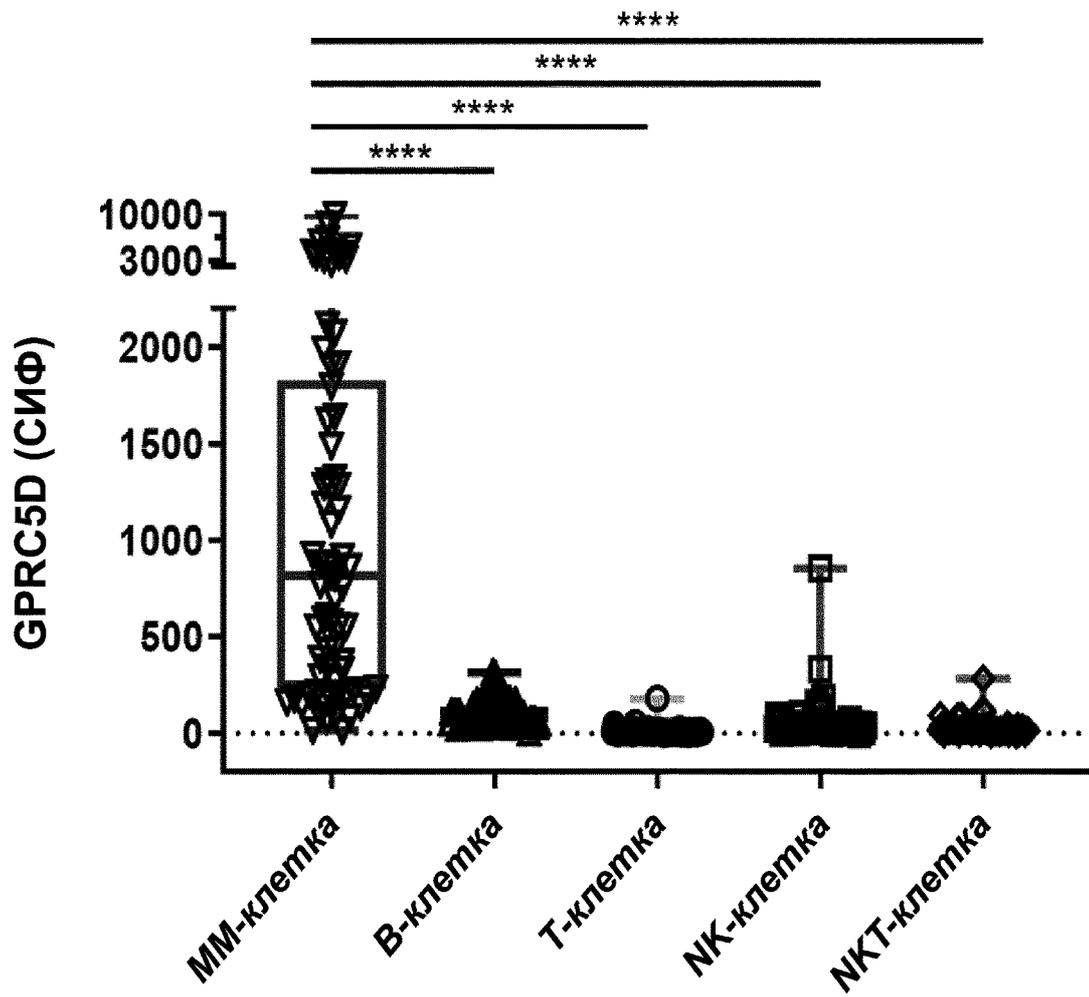


Ответ	■ sCR	■ CR	■ VGPR	■ PR	■ MR	■ SD	■ PD
	◆ Изменение схемы	→ В процессе лечения на 19 июля 2021 г.					
Статус окончания лечения:	◆ D/C — PD						
Снижение дозы в пределах субъекта:	▼ 135						

Обозначения: RP2D — рекомендуемая доза для фазы 2, Tr — субъект с рефрактерностью к трем классам, + — к пяти препаратам.  
 ► PD из-за нового очага поражения костной ткани; одобрено продолжение лечения. Примечание.  
 Включает как подтвержденные, так и неподтвержденные ответы.

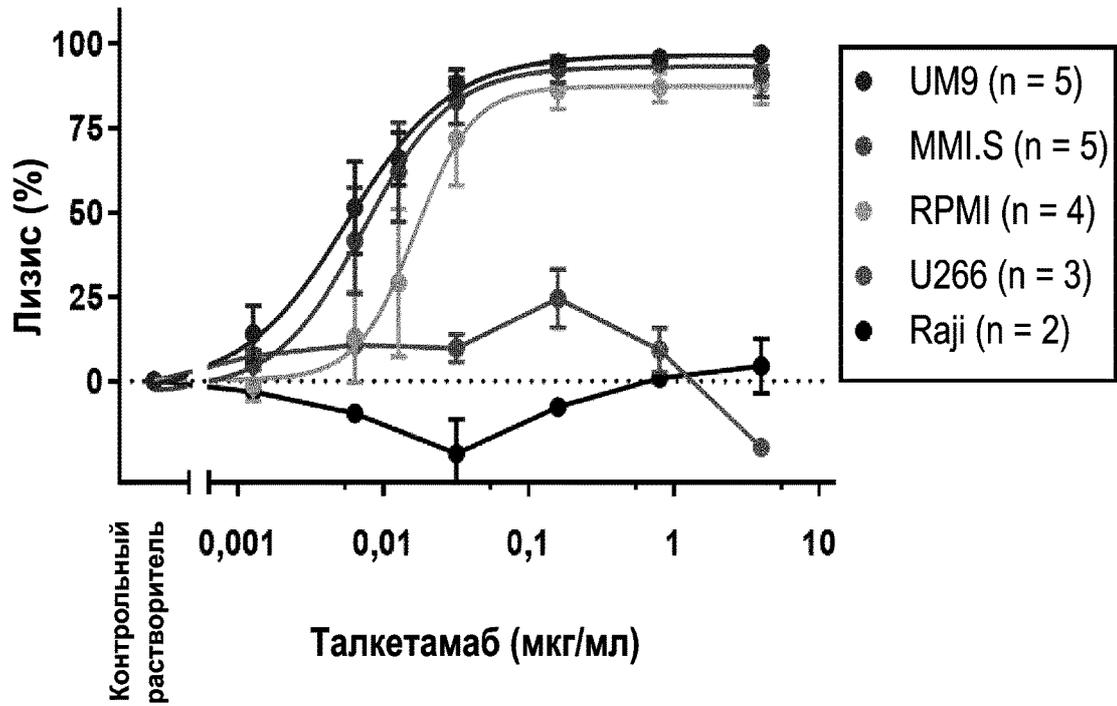


Фиг. 6А

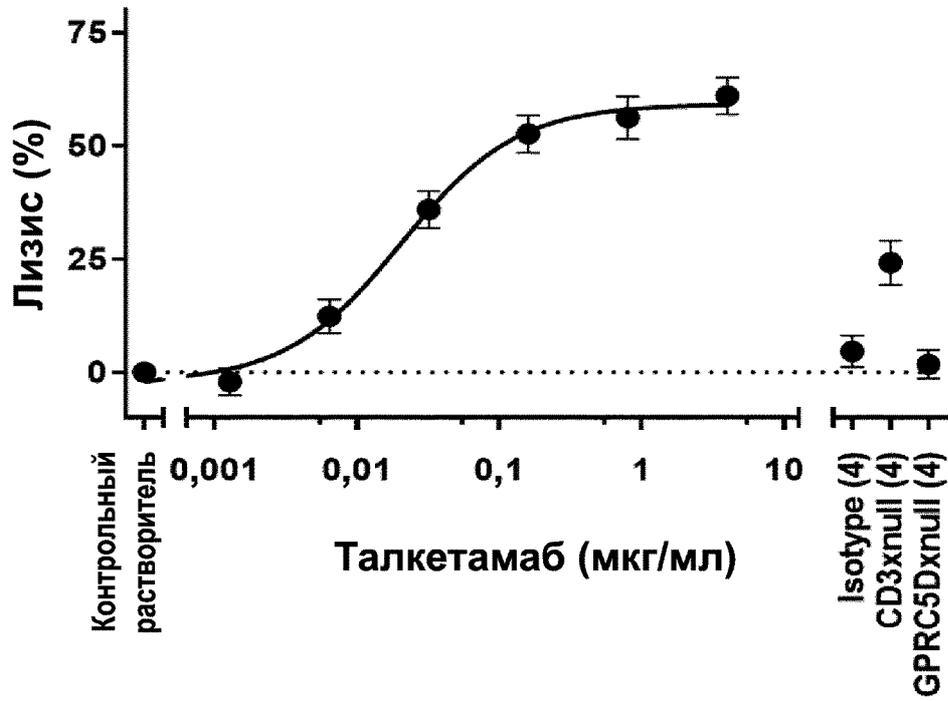


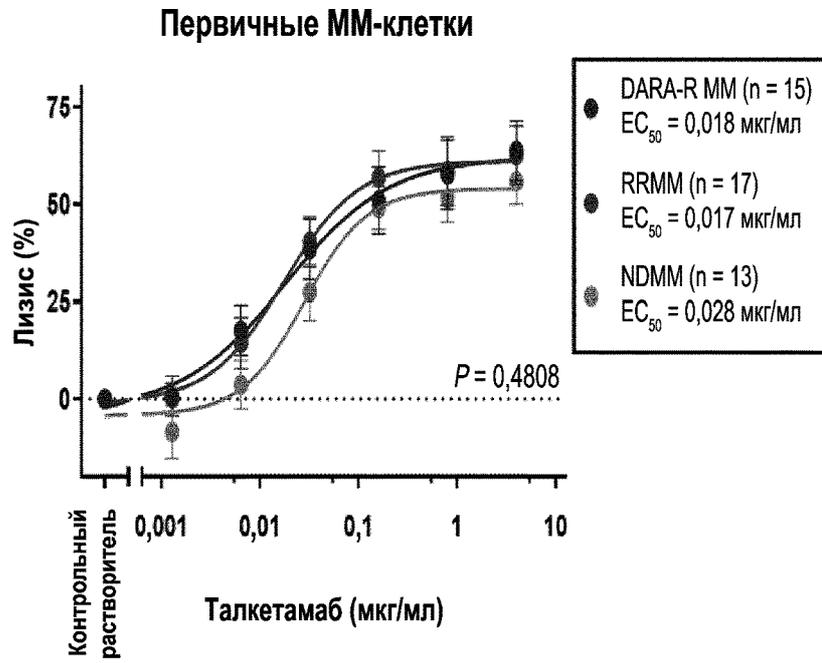
Фиг. 6Б

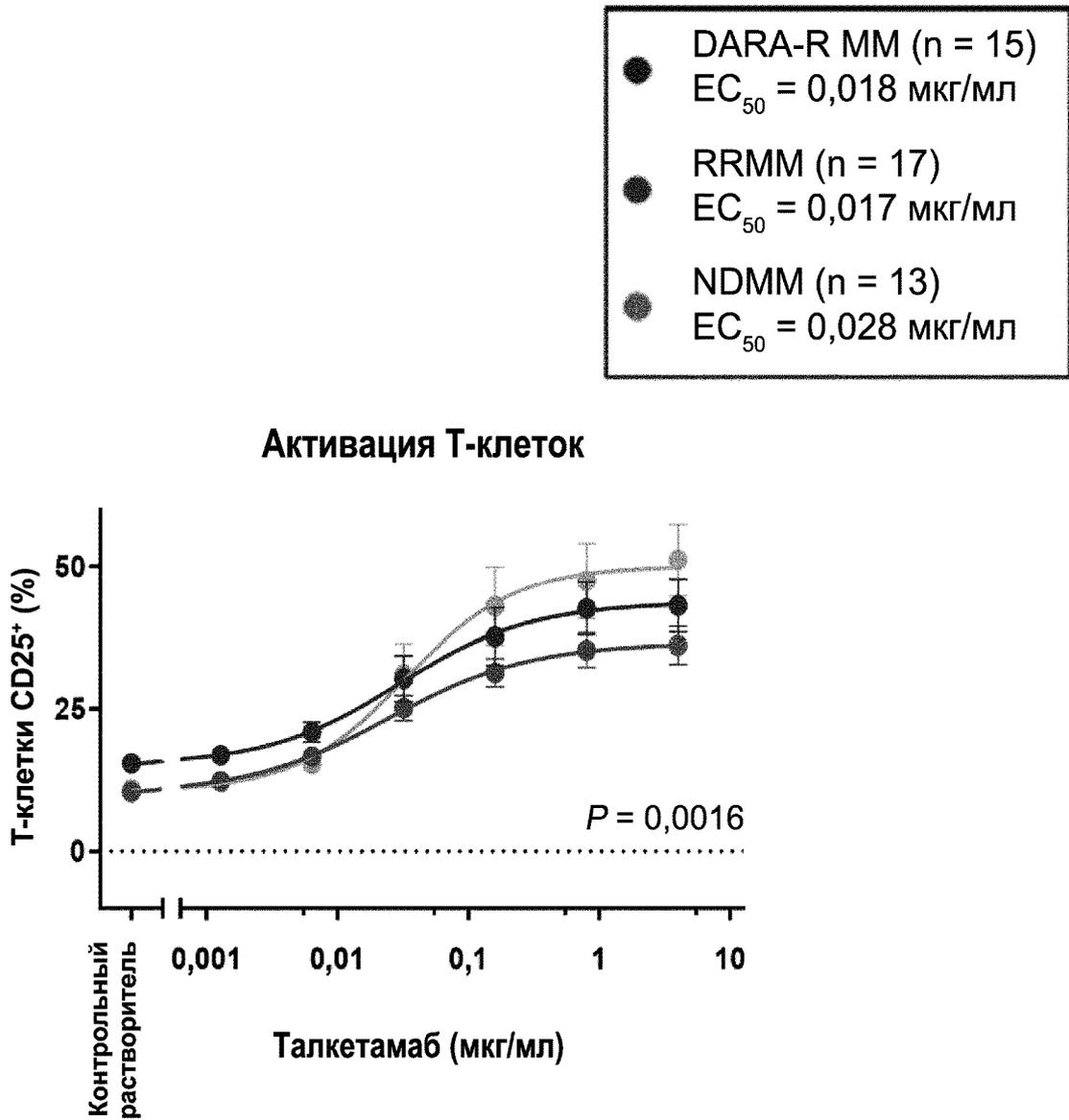
## Лизис линий клеток

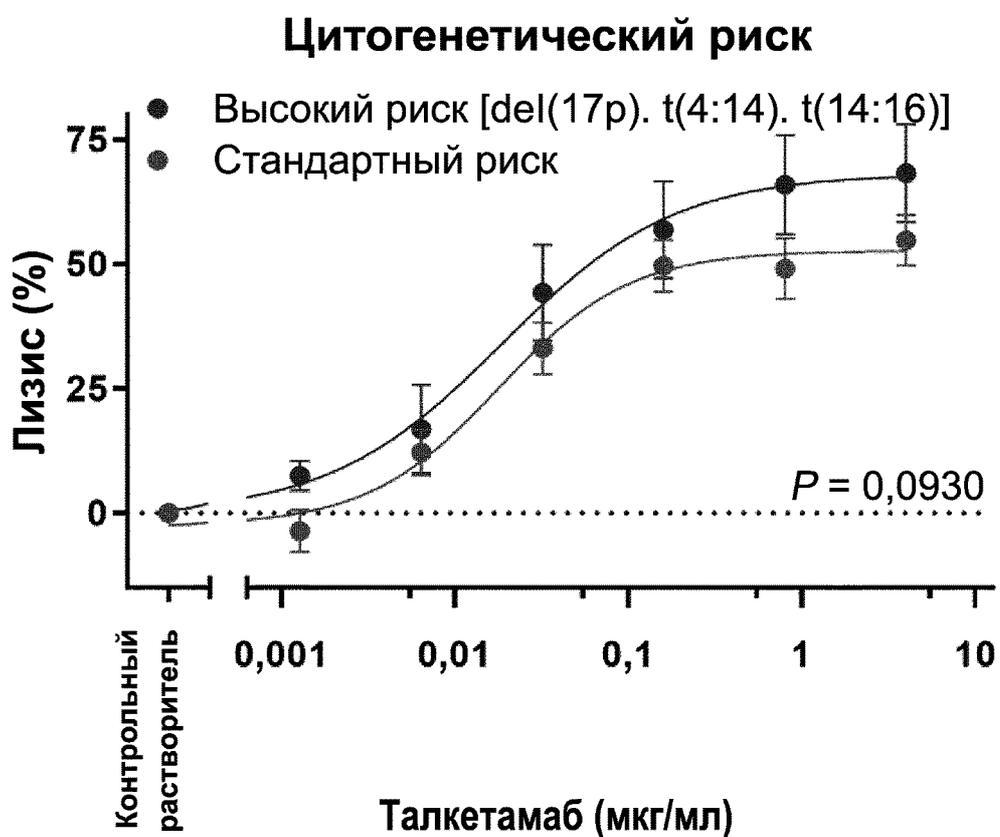
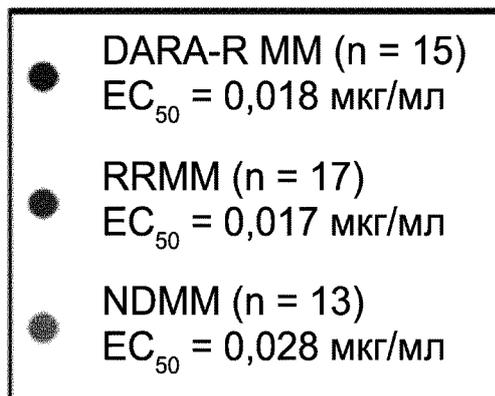


Фиг. 7

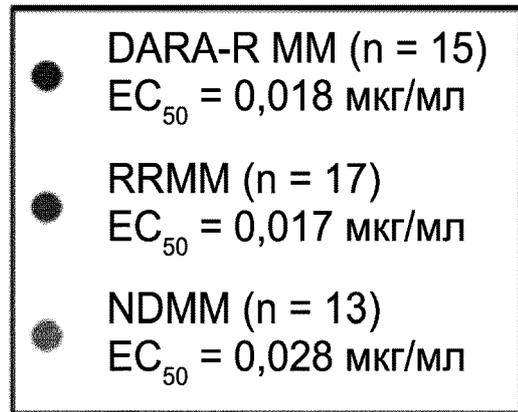
**Образцы пациентов с ММ (n = 45)** $EC_{50} = 0,020$  мкг/мл**Фиг. 8**

**Фиг. 9А**

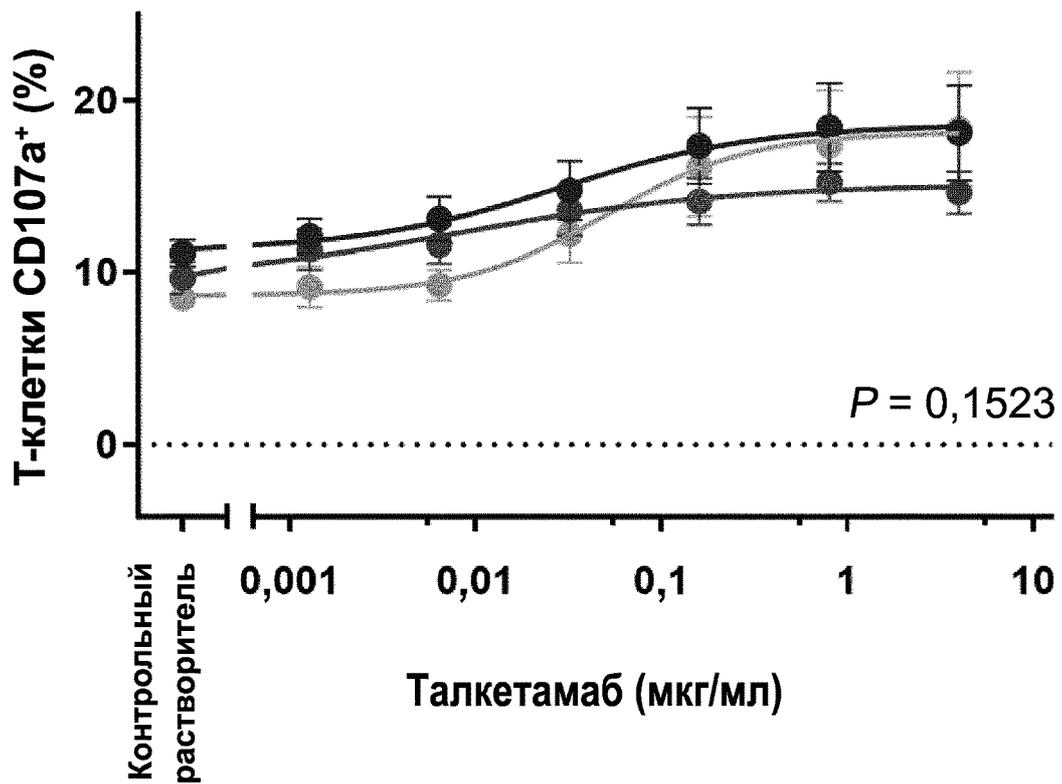
**Фиг. 9Б**



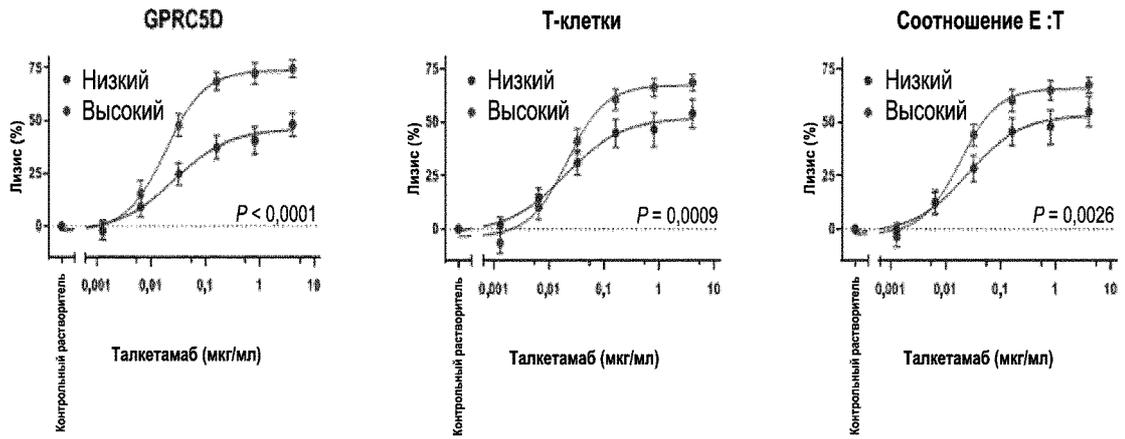
**Фиг. 9В**



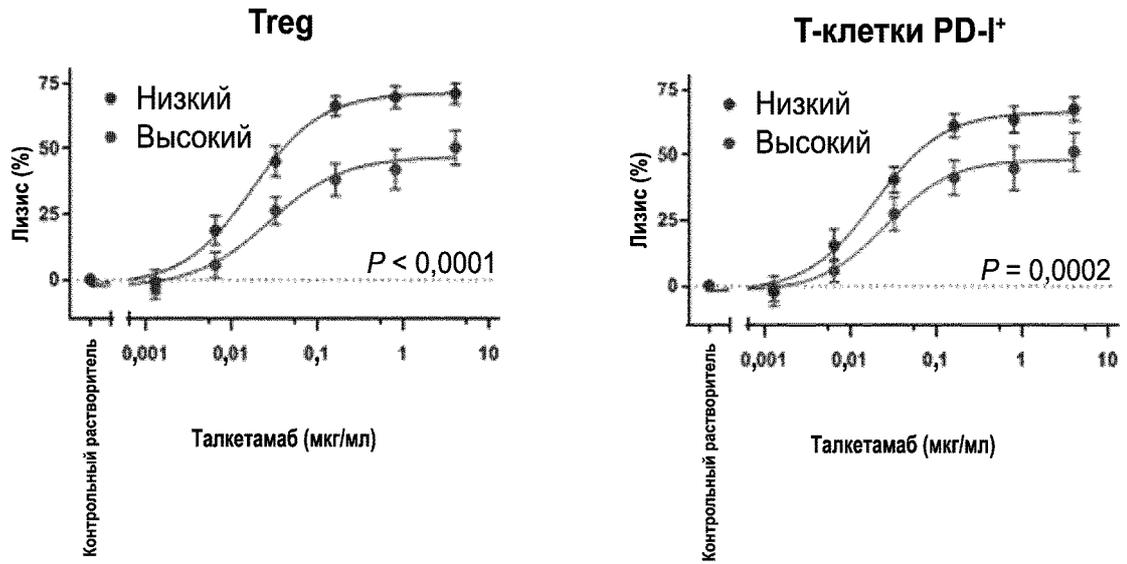
### Дегрануляция Т-клеток



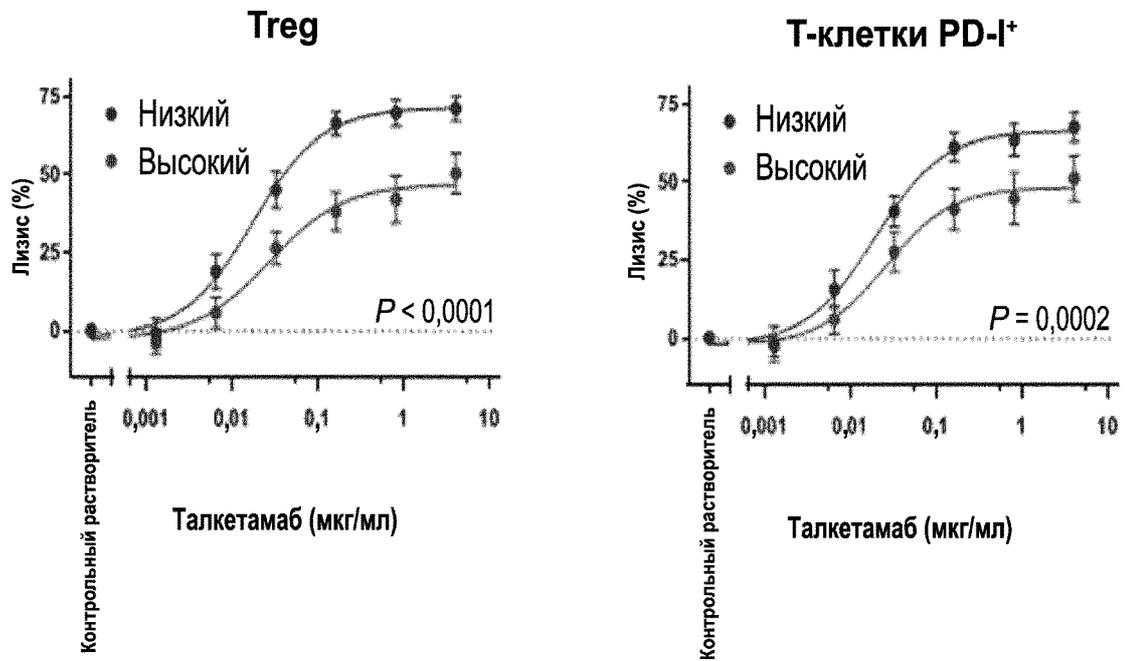
Фиг. 9Г

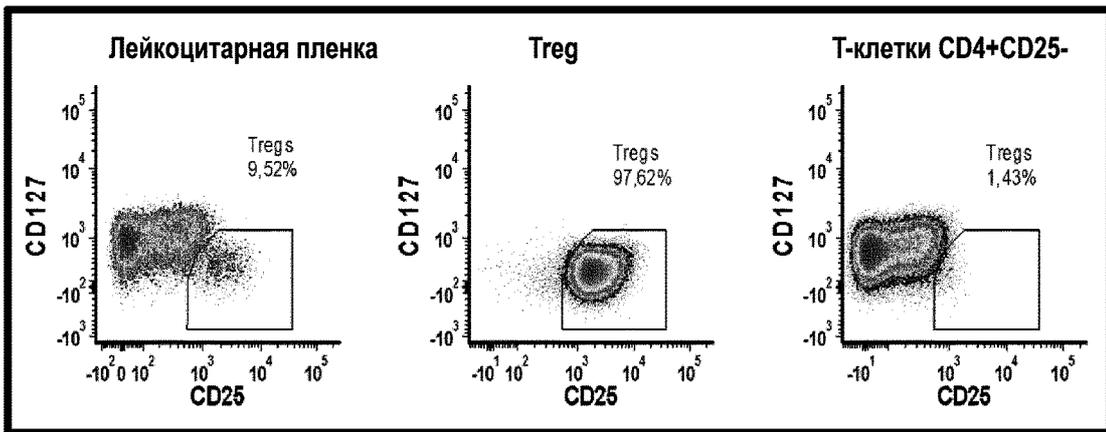


Фиг. 10А

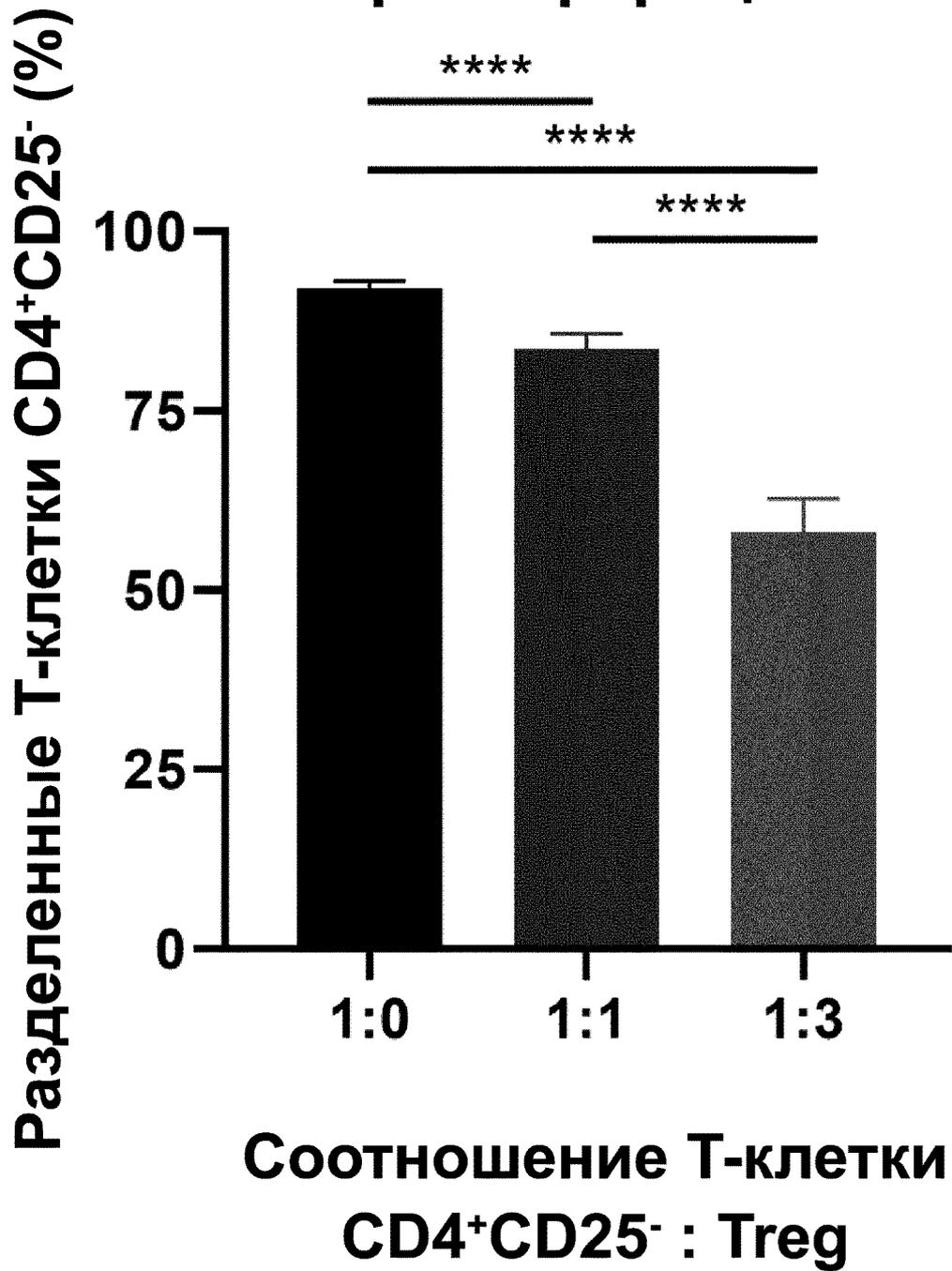


Фиг. 10Б

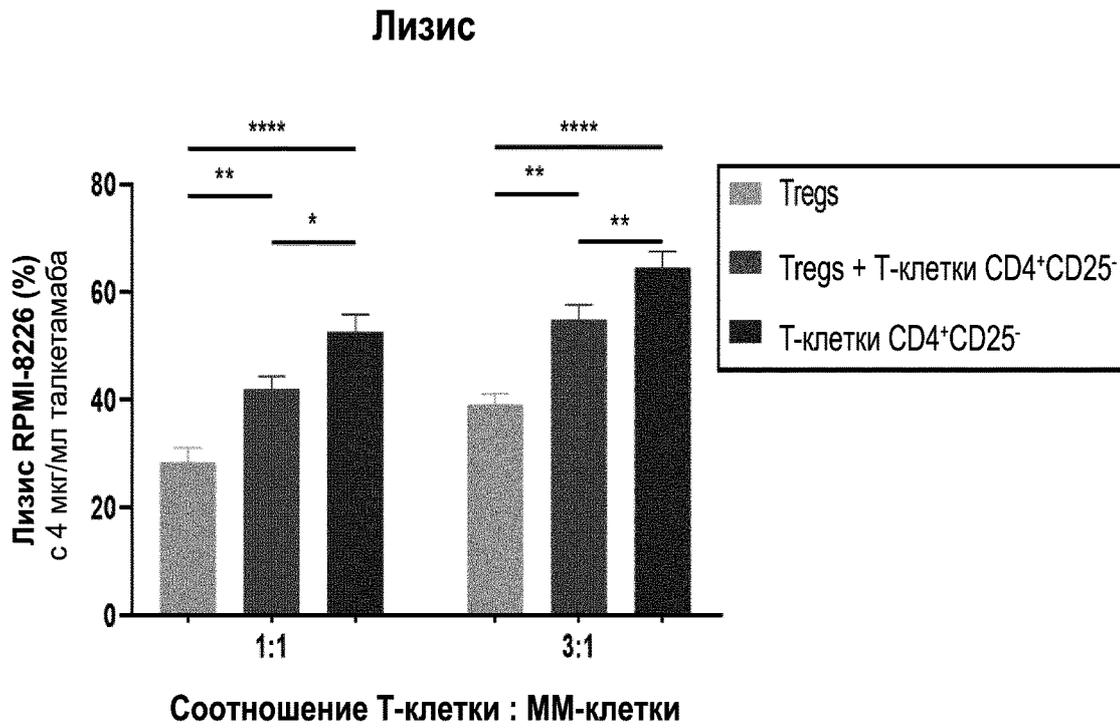
**Фиг. 10В**

**Фиг. 11А**

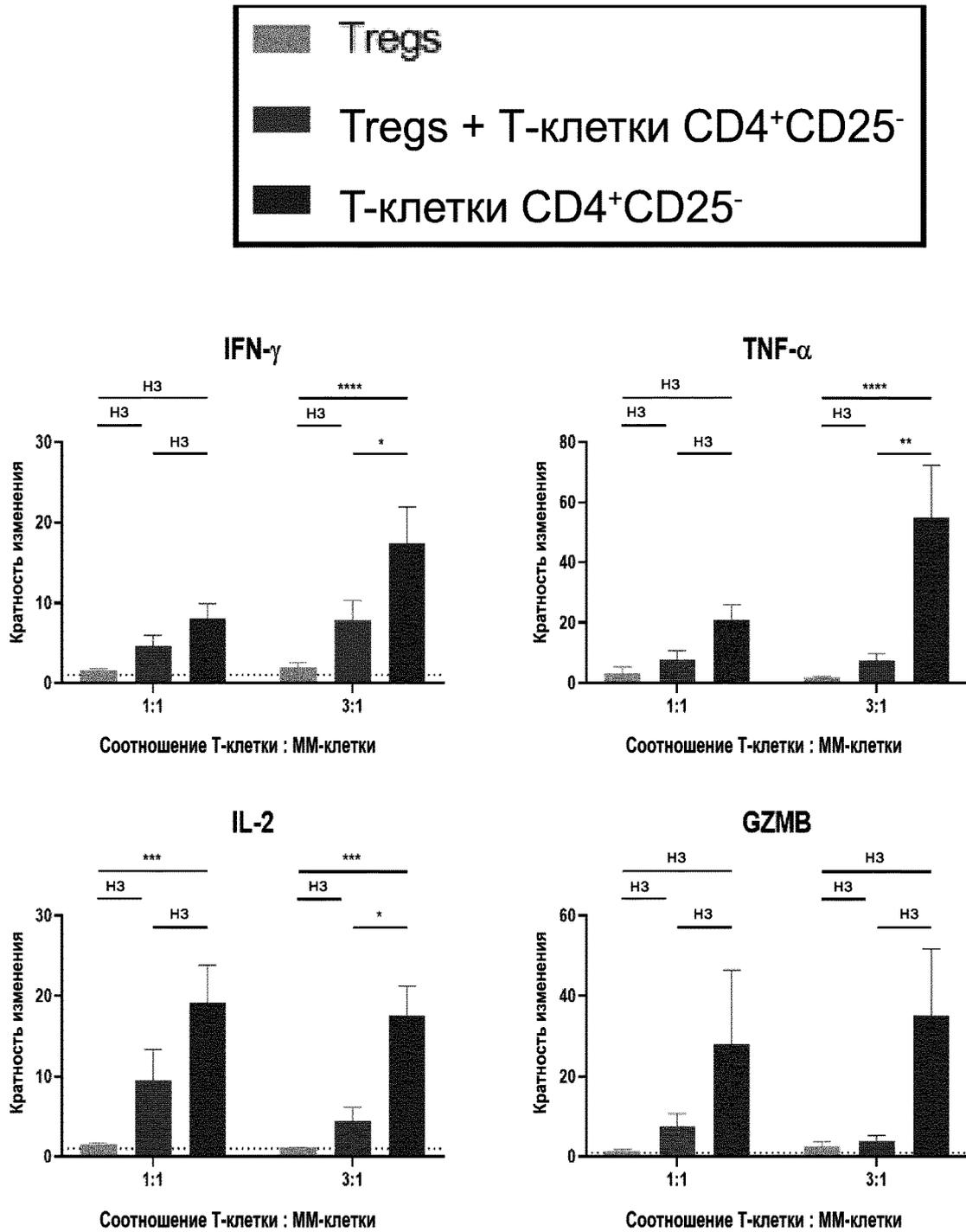
# Пролиферация



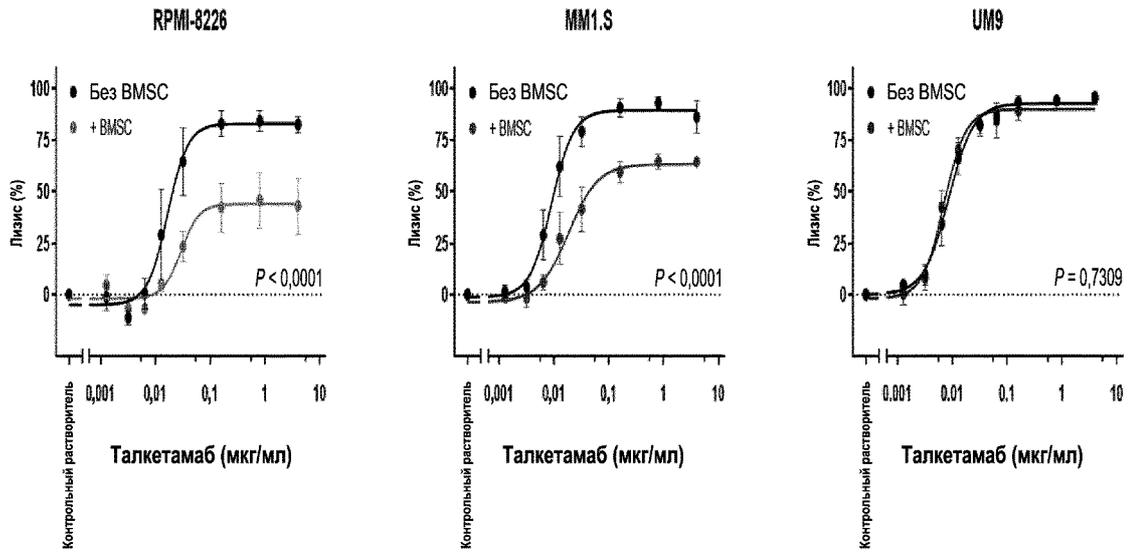
Фиг. 11Б



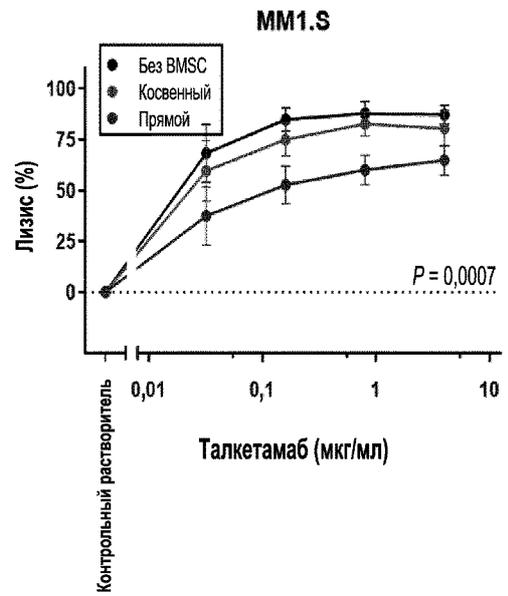
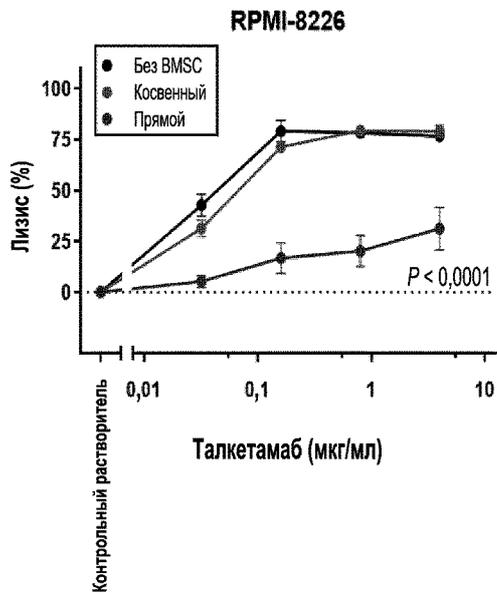
**Фиг. 11В**

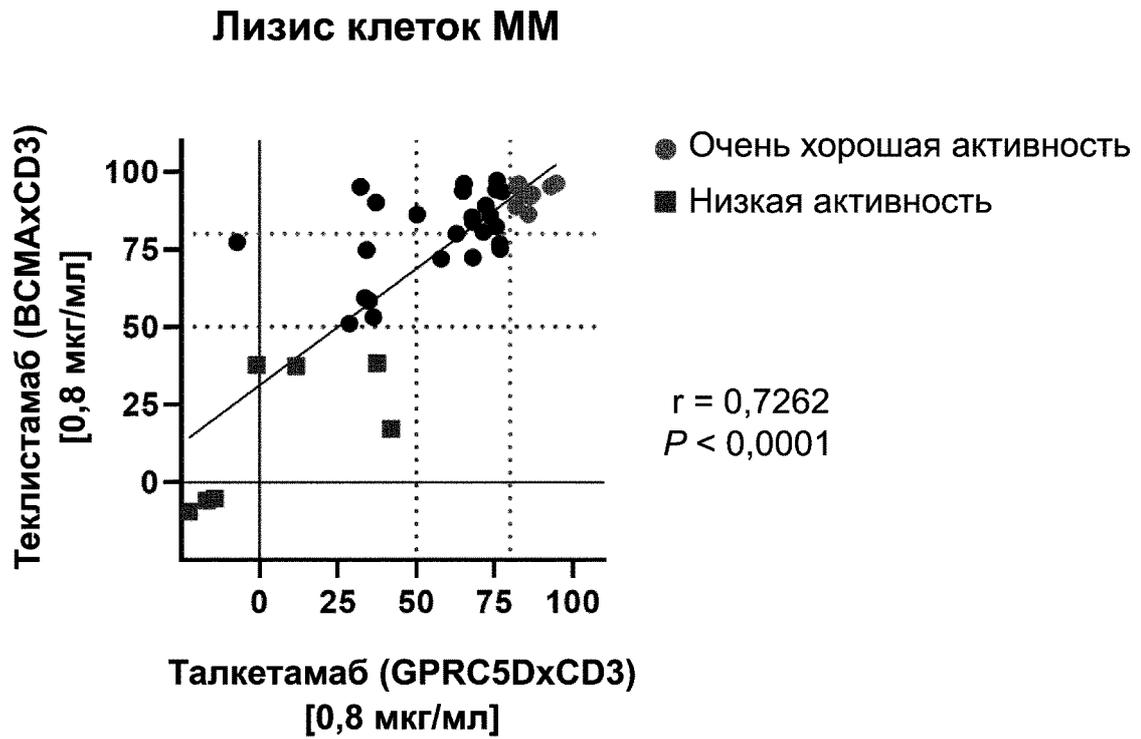


Фиг. 11Г

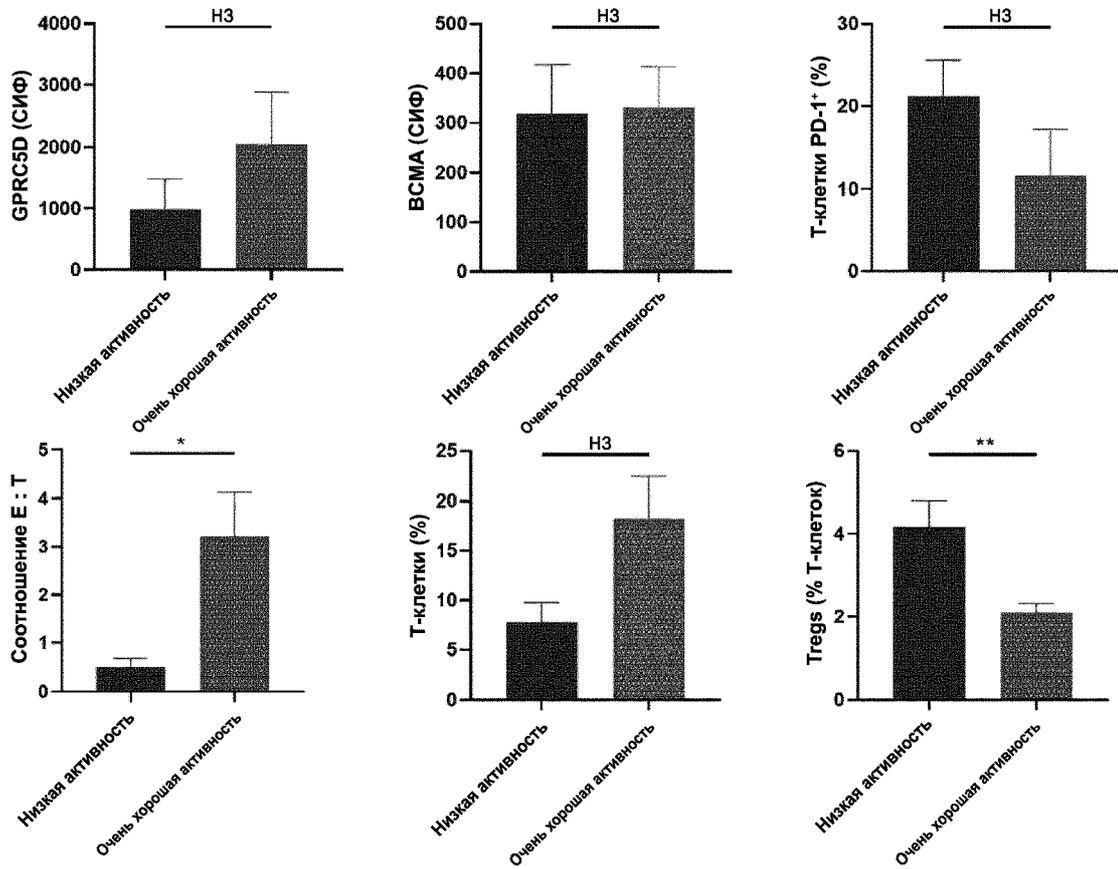


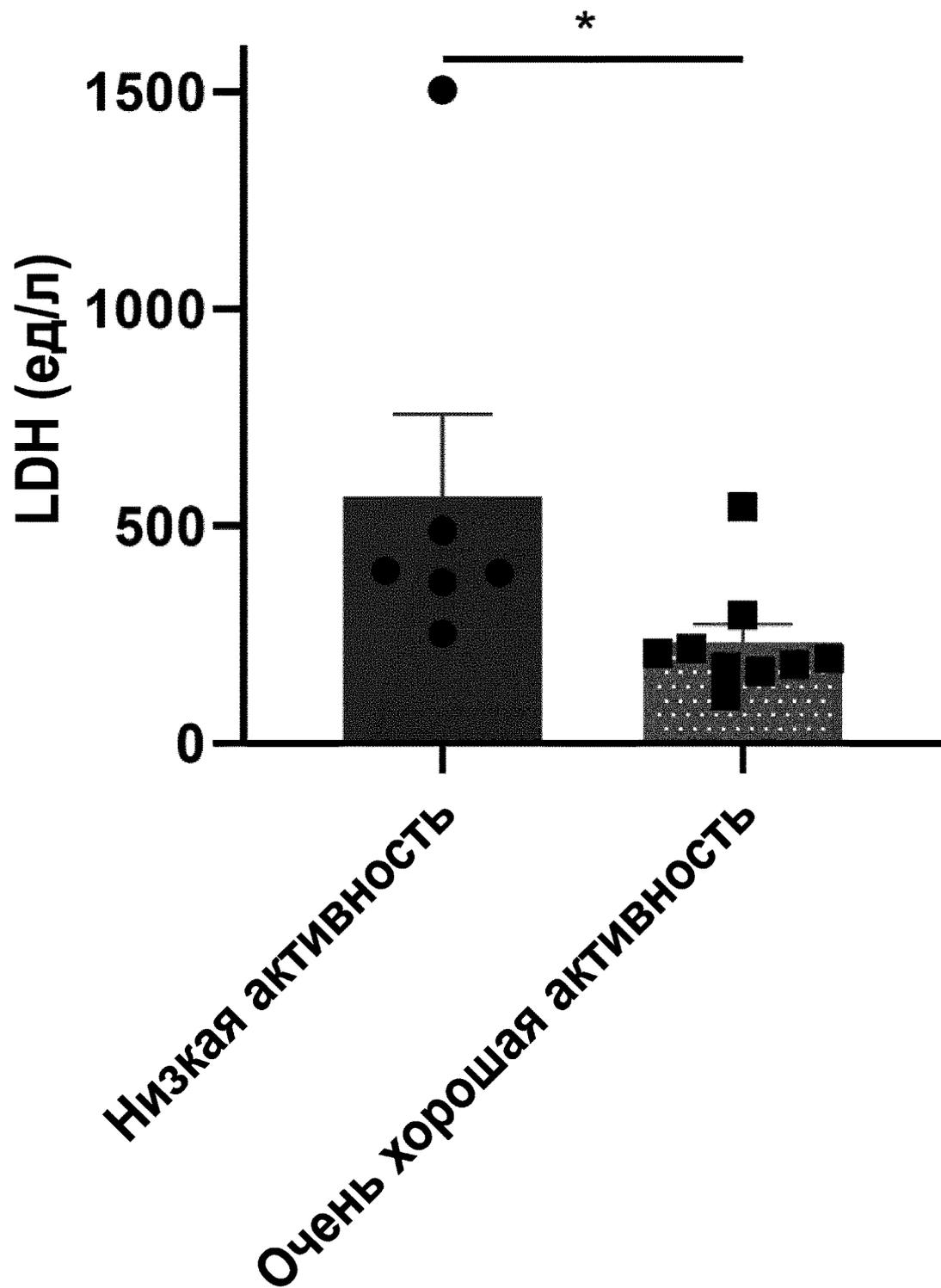
Фиг. 12А

**Фиг. 12Б**

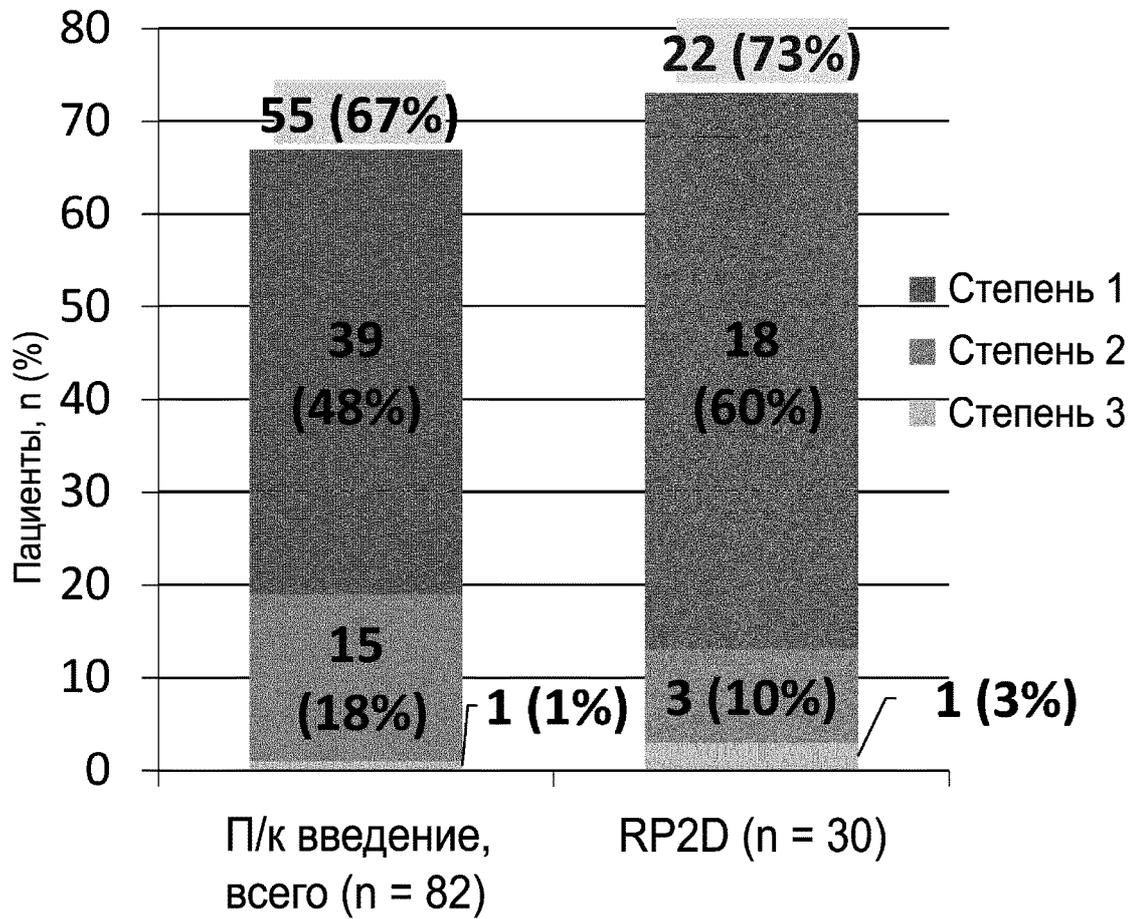


**Фиг. 13А**

**Фиг. 13Б**



Фиг. 13В

**Фиг. 14**