

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046290**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.02.22**
- (21) Номер заявки  
**202190041**
- (22) Дата подачи заявки  
**2018.06.14**
- (51) Int. Cl. *A61P 39/00* (2006.01)  
*A61K 31/5517* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*A61K 47/68* (2017.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **СХЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ADC К CD19**

---

- (31) 1709440.0; 1709444.2; 1710495.1;  
1710494.4; 1720542.8; 1720543.6;  
1802679.9; 1808473.1
- (32) 2017.06.14; 2017.06.14; 2017.06.30;  
2017.06.30; 2017.12.08; 2017.12.08;  
2018.02.20; 2018.05.23
- (33) GB
- (43) 2021.04.16
- (86) PCT/EP2018/065873
- (87) WO 2018/229222 2018.12.20
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
АДС ТЕРАПЬЮТИКС СА (СН);  
МЕДИМЬЮН ЛИМИТЕД (GB)
- (72) Изобретатель:  
Фейнголд Джей Маршалл, Унгар  
Дэвид Родни (US)
- (74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)
- (56) WO-A1-2014057117  
WO-A1-2016166298  
WO-A1-2015052534

- 
- (57) Изобретение относится к лечению патологических состояний, таких как рак, с применением конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC). В частности, изобретение относится к введению ADC, которые связываются с CD19 (CD19-ADC).

**B1**

**046290**

**046290**  
**B1**

### Область техники

Изобретение относится к лечению патологических состояний, таких как рак, с применением конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC). В частности, настоящее изобретение относится к введению ADC, которые связываются с CD19 (CD19-ADC).

### Уровень техники

#### Терапия антителами

Терапия антителами (терапевтические средства на основе антител) была разработана для нацеленного (таргетного) лечения субъектов с раком, иммунологическими и ангиогенными нарушениями (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). Применение конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), т. е. иммуноконъюгатов, для локальной доставки цитотоксических или цитостатических агентов, т. е. лекарственных средств для уничтожения или ингибирования опухолевых клеток в лечении рака, нацеливает доставку лекарственной группы в опухоли, а также внутриклеточное накопление в них, в то время как системное введение этих лекарственных агентов в неконъюгированной форме может привести к неприемлемым уровням токсичности для нормальных клеток (Xie et al. (2006) *Expert Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun et al. (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law et al. (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu et al. (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail et al. (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

#### CD19

CD19 представляет собой мембранный рецептор массой 95 кДа, который экспрессируется на ранней стадии дифференцировки В-клеток и продолжает экспрессироваться до момента запуска окончательной дифференцировки В-клеток (Pezzutto et al. (1987), *J. Immunol* 138:2793; Tedder et al. (1994) *Immunol Today* 15:437). Внеклеточный домен CD19 содержит два домена, подобных иммуноглобулину (Ig), типа C2, разделенных меньшим доменом, присоединенным за счет дисульфидной связи. Цитоплазматический домен CD19 имеет уникальную структуру, но является высококонсервативным у человека, мыши и морской свинки (Fujimoto et al. (1998) *Semin Immunol.* 10:267). CD19 является частью белкового комплекса, обнаруженного на клеточной поверхности В-лимфоцитов. Белковый комплекс включает CD19, CD21 (рецептор комплемента, 2 типа), CD81 (TAPA-1) и CD225 (Leu-13) (Fujimoto, см. выше).

CD19 является важным регулятором трансмембранных сигналов в В-клетках. Увеличение или уменьшение плотности CD19 на клеточной поверхности влияет на развитие и функционирование В-клеток, что приводит к таким заболеваниям, как аутоиммунная реакция или гипогаммаглобулинемия. Комплекс CD19 усиливает ответ В-клеток на антиген *in vivo* за счет сшивания двух отдельных комплексов передачи сигналов, обнаруженных на мембранах В-клеток. Два комплекса передачи сигналов, ассоциированные с мембранными IgM и CD19, активируют фосфолипазу C (PLC) с помощью различных механизмов. Сшивание CD19 и рецептора В-клеток уменьшает количество молекул IgM, требуемых для активации PLC. CD19 также выполняет функцию специализированного адаптерного белка для амплификации киназ из семейства Arg (Hasegawa et al. (2001) *J Immunol* 167:3190).

Было показано, что связывание CD19 как усиливает, так и ингибирует активацию и пролиферацию В-клеток, в зависимости от количества происходящих сшивков (Tedder, 1994, *Immunol. Today* 15:437). CD19 экспрессируется на более чем 90% В-клеточных лимфом и, как было предсказано, влияет на рост лимфом *in vitro* и *in vivo*.

#### Варианты терапевтического применения ADC к CD19

Была раскрыта эффективность конъюгата антитело-лекарственное средство, содержащего антитело к CD19 (ADC к CD19), например, в лечении рака - см., например, WO2014/057117 и WO2016/166298.

Продолжаются исследования по дальнейшему улучшению эффективности, переносимости и клинической применимости ADC к CD19. С этой целью авторы настоящего изобретения выявили клинически предпочтительные схемы (режимы) дозирования для введения ADC к CD19.

### Краткое описание

В ходе лечения субъектов с применением CD19-ADC авторы настоящего изобретения разработали схемы дозирования, которые обеспечивают улучшенную эффективность, действенность и/или переносимость лечения CD19-ADC. Интересно отметить, что было обнаружено, что параметры, требуемые для оптимальной эффективности, действенности и/или переносимости лечения, различались в подгруппах показаний.

#### Лимфомы

Во время лечения когорты субъектов с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, происходящей из В-клеточной линии (В-НХЛ)', с применением однократной дозы CD19-ADC на 3-недельный цикл лечения, авторы настоящего изобретения отметили, что повторное дозирование каждые три недели плохо переносится или не является необходимым при дозах 120 мкг/кг и выше:

из шести пациентов с ответом на лечение, получивших 120 мкг/кг (четыре полные ремиссии, две частичные ремиссии), четверым потребовалась отсрочка по меньшей мере одной дозы во время лечения (с 3 по 7 циклы лечения) из-за нежелательных явлений, и у двоих лечение было прекращено;

из трех пациентов, получивших 150 мкг/кг, получили от 2 до 3 циклов лечения CD19-ADC, прежде чем потребовалась отсрочка дозы из-за побочных эффектов. Отсрочка в конечном итоге привела к исключению из исследования вследствие медленного разрешения разных видов токсичности;

из 6 пациентов, получивших 200 мкг/кг, пятеро достигли полного ответа, а другие достигли частичного ответа. Однако все пациенты имели некоторые признаки токсичности в конце второго или третьего цикла лечения.

Кроме того, фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что CD19-ADC не выводится быстро из кровотока, при этом остаточные уровни в конце каждого 3-недельного цикла лечения поддерживаются на относительно высоком уровне или даже постепенно увеличиваются с каждым циклом лечения.

Соответственно, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что уменьшение дозы CD19-ADC и/или увеличение длительности каждого цикла лечения обеспечит более эффективное долгосрочное лечение субъектов с лимфомой, предусматривая целесообразное воздействие CD19-ADC, чтобы обеспечить эффективность при максимальном увеличении долгосрочной переносимости в результате уменьшения накопления CD19-ADC.

Соответственно, часть предмета настоящего изобретения относится к применению CD19-ADC в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования для лечения пролиферативных заболеваний. Ожидается, что эти схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования будут ассоциированы с рядом клинических преимуществ, включая уменьшение токсичности и побочных эффектов, а также последующим расширением популяции, подходящей для лечения, для включения субъектов с непереносимостью побочных эффектов известных схем дозирования.

Предпочтительно схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, когда пролиферативное заболевание представляет собой лимфому. Например, пролиферативное заболевание может представлять собой неходжкинскую лимфому, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), микроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Беркитта и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL).

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC, при этом указанный CD19-ADC вводят субъекту в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

CD19-ADC может представлять собой ADCx19, описанный в настоящей заявке.

В настоящей заявке термин "схема с уменьшением дозы" используется для описания схемы дозирования, в которой общая доза CD19-ADC, вводимая в первом цикле лечения (далее называется "начальная доза"), превышает общую дозу CD19-ADC, вводимую в одном или более последующих циклах лечения. Схема с уменьшением дозы отличается от схемы постоянного дозирования, в которой начальная доза такая же, как и общая доза, вводимая в каждом последующем цикле лечения (см. "Постоянное дозирование" ("Constant") в табл. 1 ниже).

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения (т.е. SD или лучшего ответа, такого как PR или CR).

Предпочтительно начальную дозу уменьшают не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях общая доза после уменьшения дозы далее называется "уменьшенная доза".

В некоторых случаях дозу уменьшают после первого цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в первом цикле лечения, а уменьшенную дозу вводят во втором и последующих циклах лечения. Схема дозирования "Уменьшение ("Taper") 6" в табл. 1 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях дозу уменьшают после второго цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в каждом из первого и второго циклов лечения, а уменьшенную дозу вводят в каждом из третьего и последующих циклов лечения. Схемы дозирования "Уменьшение дозы 3", "Уменьшение дозы 4", "Уменьшение дозы 5" и "Уменьшение дозы 7" в табл. 1 являются примерами такой схемы дозирования.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 120, 150 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 50% от начальной дозы. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 75 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 200 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет от приблизительно 70 до 80 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 150 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет приблизительно 75 мкг/кг.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 3 недели.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 6 недель.

В настоящей заявке термин "схема с увеличением длительности дозирования" используется для описания схемы дозирования, в которой длительность первого цикла лечения (далее называется "начальная длительность") меньше, чем длительность одного или более последующих циклов лечения. Схема с увеличением длительности дозирования отличается от схемы постоянного дозирования, в которой начальная длительность такая же, как и длительность каждого последующего цикла лечения (см. "Постоянное дозирование" в табл. 2 ниже).

В некоторых случаях длительность цикла лечения увеличивают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

Предпочтительно длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях длительность цикла лечения после увеличения длительности далее называется "увеличенная длительность".

В некоторых случаях длительность цикла увеличивают после первого цикла лечения. Иными словами, первый цикл лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из второго и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования "Длительный ("Long") 4" в табл. 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях длительность цикла увеличивают после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования "Длительный 3" в табл. 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели. В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 6 недель.

Предпочтительно в схеме с уменьшением дозы и с увеличением длительности дозирования начальную дозу уменьшают не более одного раза, а длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение лечения субъекта.

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают и/или длительность цикла увеличивают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

В некоторых случаях уменьшение дозы и увеличение длительности выполняют после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения имеет начальную дозу и начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения имеет уменьшенную дозу и увеличенную длительность.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 120, 150 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 75 мкг/кг. В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели, а увеличенная длительность составляет 6 недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 120 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 150 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 140 до 160 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 70 до 80 мкг/кг и три недели. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 150 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 75 мкг/кг и три недели.

Субъект может представлять собой человека.

Субъект может иметь рак или могло быть определено, что он имеет рак. Субъект может иметь или могло быть определено, что он имеет CD19<sup>+</sup> рак или CD19<sup>+</sup> ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как CD19<sup>+</sup> инфильтрирующие клетки.

Предпочтительно схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, когда субъект имеет лимфому, имеет подозрение на лимфому или у него диагностирована лимфома. Например, субъект может иметь неходжкинскую лимфому, может иметь подозрение на неходжкинскую лимфому или у него может быть диагностирована неходжкинская лимфома (НХЛ), такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), микроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Беркитта и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL).

Согласно другим менее предпочтительным вариантам реализации субъект может иметь лейкоз, мо-

жет иметь подозрение на лейкоз или у него мог быть диагностирован лейкоз, такой как лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ).

Пролиферативное заболевание может быть резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

Субъект может иметь или могло быть определено, что он имеет рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеточной линии (В-НХЛ).

В некоторых случаях у субъекта диагностировано пролиферативное заболевание до начала лечения с применением CD19-ADC.

В некоторых случаях способ дополнительно включает введение второго противоракового соединения в комбинации с CD19-ADC.

Конкретно предусмотренные комбинации включают: CD19-ADC с ибрутинибом, CD19-ADC с дурвалумабом, CD19-ADC с ритуксимабом, CD19-ADC с цитарабином и CD19-ADC с ритуксимабом и цитарабином.

В некоторых случаях схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования уменьшает токсичность или побочные эффекты лечения по сравнению со схемой с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В некоторых случаях схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования повышает эффективность лечения по сравнению со схемой с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В некоторых случаях CD19-ADC вводят внутривенно.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированной с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно четвертому аспекту настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для лечения с помощью схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанной в настоящей заявке, причем указанный способ отбора включает отбор для лечения субъектов, у которых CD19 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

Согласно пятому аспекту настоящего изобретения предложен упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD19-ADC, описанный в настоящей заявке, в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что CD19-ADC следует вводить в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

Согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее CD19-ADC; и необязательно, вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению CD19-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанной в настоящей заявке.

Согласно шестому аспекту настоящего изобретения предложен CD19-ADC, определенный в настоящей заявке, для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

Согласно седьмому аспекту настоящего изобретения предложено применение CD19-ADC, определенного в настоящей заявке, в изготовлении лекарственного средства для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

#### Лейкозы

Во время лечения когорты субъектов-людей с рецидивирующими или рефрактерными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) с применением однократной дозы CD19-ADC на 3-недельный цикл лечения авторы настоящего изобретения отметили, что для большинства пациентов концентрации ADC в плазме, при измерении в области нижнего предела количественного определения, и фармакокинетические (ФК) параметры не поддавались определению. У этих пациентов быстрый клиренс лекарственного средства был очевидным на ранних этапах временной динамики. Это наблюдение согласовывалось с наблюдением, что у ряда пациентов, которые достигли полного выздоровления (CR), был выявлен более медленный клиренс ADC из плазмы, который был очевидным ко 2 циклу лечения.

Соответственно, авторы настоящего изобретения искали измененную схему дозирования для улучшения эффективности лечения CD19-ADC. Данные, собранные на ряде различных ксенотрансплантатных моделей CD19<sup>+</sup> пролиферативного заболевания на мышах, указывают на то, что введение CD19-ADC в виде однократной дозы в 1 день цикла лечения привело к эффективному лечению, при этом введение идентичной общей дозы AD19-ADC в виде ряда меньших частичных доз привело к более высоким уровням летальных исходов (см. фиг. 2 и 3).

Тем не менее, авторы настоящего изобретения сделали вывод, что фракционирование дозы CD19-

ADC и ее введение с более равномерными интервалами на всем протяжении цикла лечения позволит: (1) поддерживать на всем протяжении цикла лечения более постоянную эффективную степень воздействия ADC, (2) применять более высокие общие дозы, но со сниженными максимальными уровнями, что уменьшит токсичность, ассоциированную с максимальными уровнями воздействия.

Без привязки к какой-либо теории, применение таких схем фракционированного дозирования потенциально особенно предпочтительно при таких заболеваниях как острый лейкоз, при котором быстрая выработка циркулирующих миелобластов действует как антигенный приемник для CD19-ADC. Это согласуется с изучением или внедрением схем фракционированного дозирования в некоторых других способах лечения субъектов с лейкозом (Frey F, et al., Реферат 7002. Представлено на: ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago; Aue G, et al., Haematologica February 2010 95: 329-332; Taksin A, et al., Leukemia (2007) 21, 66-71. Опубликовано в Интернете 19 октября 2006).

Соответственно, часть предмета настоящего изобретения относится к применению CD19-ADC в схемах фракционированного дозирования для лечения пролиферативных заболеваний, в частности, лейкозов. Ожидается, что эти фракционированные схемы будут ассоциированы с рядом клинических преимуществ, включая улучшенную эффективность, уменьшенную токсичность и побочные эффекты, а также с последующим расширением популяции, подходящей для лечения, для включения субъектов с непереносимостью более значительных побочных эффектов известных схем дозирования.

Предпочтительно схемы фракционированного дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, когда пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз, такой как лейкоз ворсистых клеток (НСL), вариант лейкоза ворсистых клеток (НСL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ).

Согласно восьмому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC, при этом указанный CD19-ADC вводят субъекту в схеме фракционированного дозирования.

CD19-ADC может представлять собой ADC $\times$ 19, описанный в настоящей заявке.

В настоящей заявке термин "схема фракционированного дозирования" используется для описания схемы дозирования, в которой общую дозу CD19-ADC, вводимую в течение цикла лечения, вводят в виде серии из двух или более частичных доз в течение цикла лечения. В настоящей заявке термин "частичная доза" используется для обозначения дозы ADC, которая является частью общей дозы ADC, которая должна быть введена в цикле лечения. Сумма всех частичных доз, доставленных в цикле лечения, равна общей дозе. Схема фракционированного дозирования отличается от схемы "однократного" дозирования, в которой общую дозу CD19-ADC, вводимую в цикле лечения, вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

Предпочтительно общую дозу CD19-ADC вводят в виде частичных доз одинакового размера, равномерно распределенных на всем протяжении цикла лечения. Особенно предпочтительным является введение субъекту один раз в неделю. В некоторых случаях общую дозу CD19-ADC вводят на протяжении трехнедельного цикла лечения в виде 3 равных частичных доз, при этом частичную дозу вводят один раз в неделю. Например, с введением частичной дозы в 1, 8 и 15 дни 3-недельного цикла лечения. Другие признаки схем фракционированного дозирования обсуждаются в настоящей заявке.

Субъект может представлять собой человека. Субъект может иметь рак или может быть определено, что он имеет рак. Субъект может иметь или могло быть определено, что он имеет CD19<sup>+</sup> рак или CD19<sup>+</sup> ассоциированные с опухолью неопухольевые клетки, такие как CD19<sup>+</sup> инфильтрирующие клетки.

Предпочтительно схемы фракционированного дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, когда субъект имеет, предположительно имеет (есть подозрение на) или у него диагностирован лейкоз. Например, субъект может иметь лейкоз, у него может быть подозрение на лейкоз или у него может быть диагностирован лейкоз ворсистых клеток (волосатоклеточный лейкоз, НСL), вариант лейкоза ворсистых клеток (НСL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ).

Согласно другим менее предпочтительным вариантам реализации субъект может иметь лимфому, может подозрение на лимфому иметь или у него может быть диагностирована лимфома. Например, неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), микроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Беркитта и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL).

Пролиферативное заболевание может быть резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

Субъект может иметь или могло быть определено, что он имеет рецидивирующие или рефрактерные острые лимфобластные лейкозы, происходящие из В-клеточной линии (В-ОЛЛ).

В некоторых случаях у субъекта диагностировано пролиферативное заболевание до начала лечения с применением CD19-ADC.

В некоторых случаях способ также включает введение второго противоракового соединения в ком-

бинации с CD19-ADC.

В некоторых случаях схема фракционированного дозирования уменьшает токсичность или побочные эффекты лечения по сравнению со схемой введения однократной дозы на цикл лечения.

В некоторых случаях схема фракционированного дозирования увеличивает эффективность лечения по сравнению со схемой введения однократной дозы на цикл лечения.

В некоторых случаях CD19-ADC вводят внутривенно.

Согласно девятому аспекту настоящего изобретения предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно десятому аспекту настоящего изобретения предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированной с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно одиннадцатому аспекту настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для лечения с помощью схемы фракционированного дозирования, описанной в настоящей заявке, причем указанный способ отбора включает отбор для лечения субъектов, у которых CD19 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

Согласно двенадцатому аспекту настоящего изобретения предложен упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD19-ADC, описанный в настоящей заявке, в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что CD19-ADC следует вводить в схеме фракционированного дозирования.

Согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее CD19-ADC; и

необязательно, вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению CD19-ADC в схеме фракционированного дозирования, описанной в настоящей заявке.

Согласно тринадцатому аспекту настоящего изобретения предложен CD19-ADC, определенный в настоящей заявке, для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

Согласно четырнадцатому аспекту настоящего изобретения предложено применение CD19-ADC, определенного в настоящей заявке, в получении лекарственного средства для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

#### **Подробное раскрытие**

Как более подробно описано ниже, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что CD19-ADC, определенные в настоящей заявке, при введении в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования для лечения лимфом, имеют улучшенную эффективность и/или уменьшенную токсичность по сравнению с теми, которые наблюдаются при введении ADC в схеме с постоянным размером дозировки и длительностью цикла лечения.

Таким образом, согласно первому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC, при этом указанный CD19-ADC вводят субъекту в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

Кроме того, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что CD19-ADC, определенные в настоящей заявке, при введении в схеме фракционированного дозирования для лечения лейкоза, имеют улучшенную эффективность и/или уменьшенную токсичность по сравнению с теми, которые наблюдаются при введении эквивалентного количества ADC в виде однократной дозы.

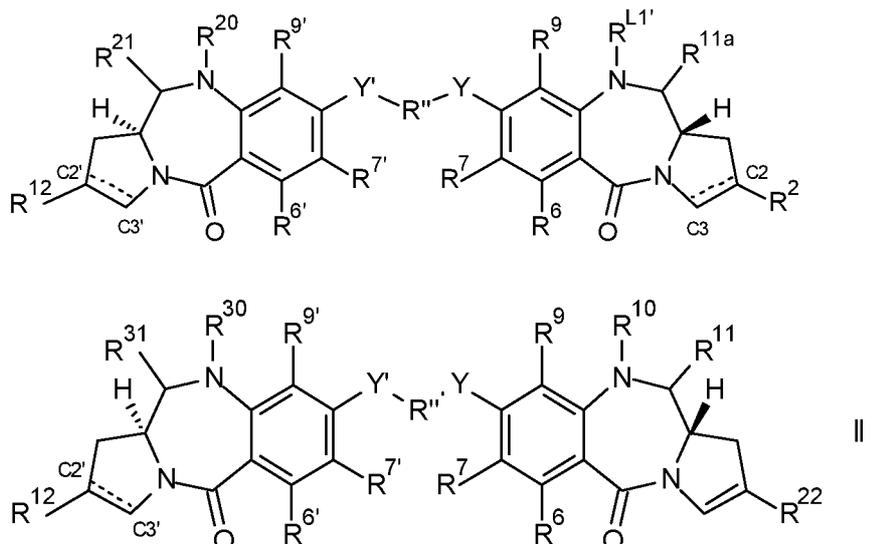
Таким образом, согласно восьмому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC, при этом указанный CD19-ADC вводят субъекту в схеме фракционированного дозирования.

Эти результаты обеспечивают дополнительные возможности для таких CD19-ADC, что подразумевает новые терапевтические ситуации для применения, например, в отношении групп пациентов с повышенной чувствительностью к токсичности CD19-ADC или в отношении групп пациентов, которым требуются более высокие дозы CD19-ADC для эффективного лечения.

#### **ADC к CD19**

В настоящей заявке термин "CD19-ADC" относится к ADC, в котором антителный компонент представляет собой антитело к CD19. Термин "ПБД-ADC" относится к ADC, в котором компонент лекарственного средства представляет собой действующую пирролобензодиазепиновую группу (PBD, ПБД). Термин "ADC к CD19" относится к ADC, в котором антителный компонент представляет собой антитело к CD19, а компонент лекарственного средства представляет собой действующую ПБД-группу.

ADC может содержать конъюгат формулы  $L-(D^L)_p$ , где  $D^L$  представляет собой формулу I или II:



в которых:

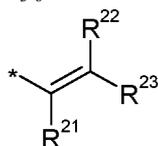
L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD19;

если между C2' и C3' присутствует двойная связь, R<sup>12</sup> выбран из группы, состоящей из:

(ia) C<sub>5-10</sub> арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> гетероцикл и бис-окси-C<sub>1-3</sub> алкилен;

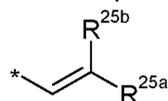
(ib) C<sub>1-5</sub> насыщенного алифатического алкила;

(ic) C<sub>3-6</sub> насыщенного циклоалкила;



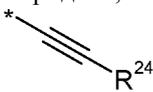
(id)

где каждый из R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, C<sub>2-3</sub> алкинила и циклопропила, причем общее число атомов углерода в группе R<sup>12</sup> составляет не более 5;



(ie)

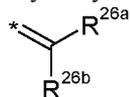
где один из R<sup>25a</sup> и R<sup>25b</sup> представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



(if)

где R<sup>24</sup> выбран из: H; C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила; C<sub>2-3</sub> алкенила; C<sub>2-3</sub> алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

если между C2' и C3' присутствует одинарная связь,



R<sup>12</sup> представляет собой

где R<sup>26a</sup> и R<sup>26b</sup> независимо выбраны из H, F, C<sub>1-4</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C<sub>1-4</sub> алкиламида и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира; или, если один из R<sup>26a</sup> и R<sup>26b</sup> представляет собой H, другой выбран из нитрила и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира;

R<sup>6</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', нитро, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C<sub>1-12</sub> алкильных, C<sub>3-20</sub> гетероциклических и C<sub>5-20</sub> арильных групп;

R<sup>7</sup> выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NHRR', нитро, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

R<sup>n</sup> представляет собой C<sub>3-12</sub> алкиленовую группу, цепь которой может прерываться одним или более гетероатомами, например, O, S, NR<sup>N2</sup> (где R<sup>N2</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub> алкил), и/или ароматическими кольцами, например, бензолом или пиридином;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> выбраны из тех же групп, как и R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup>, соответственно;

Формула I

R<sup>L1</sup> представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R<sup>11a</sup> выбран из OH, OR<sup>A</sup>, где R<sup>A</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, и SO<sub>z</sub>M, где z представляет собой 2 или 3, а M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R<sup>20</sup> выбран из H и R<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой кэпирующую группу;

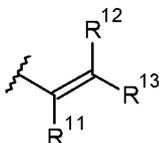
R<sup>21</sup> выбран из OH, OR<sup>A</sup> и SO<sub>z</sub>M;

если между C2 и C3 присутствует двойная связь, R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

(ia) C<sub>5-10</sub> арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> гетероцикл и бис-окси-C<sub>1-3</sub> алкилен;

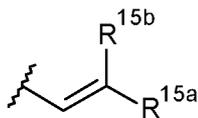
(ib) C<sub>1-5</sub> насыщенного алифатического алкила;

(ic) C<sub>3-6</sub> насыщенного циклоалкила;



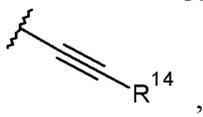
(id)

где каждый из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, C<sub>2-3</sub> алкинила и циклопропила, причем общее число атомов углерода в группе R<sup>2</sup> составляет не более 5;



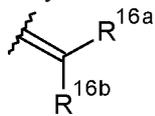
(ie)

где один из R<sup>15a</sup> и R<sup>15b</sup> представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



(if)

где R<sup>14</sup> выбран из: H; C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила; C<sub>2-3</sub> алкенила; C<sub>2-3</sub> алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; если между C2 и C3 присутствует одинарная связь,

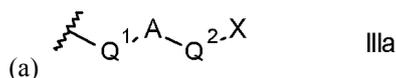


R<sup>2</sup> представляет собой

где R<sup>16a</sup> и R<sup>16b</sup> независимо выбраны из H, F, C<sub>1-4</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C<sub>1-4</sub> алкиламида и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира; или, если один из R<sup>16a</sup> и R<sup>16b</sup> представляет собой H, другой выбран из нитрила и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира;

Формула II

R<sup>22</sup> представляет собой формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:

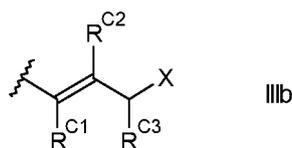


(a)

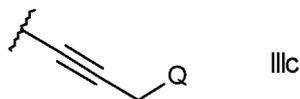
в которой A представляет собой C<sub>5-7</sub> арильную группу, и либо

(i) Q<sup>1</sup> представляет собой одинарную связь, а Q<sup>2</sup> выбран из одинарной связи и -Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, а n составляет от 1 до 3; либо

(ii) Q<sup>1</sup> представляет собой -CH=CH-, а Q<sup>2</sup> представляет собой одинарную связь;



(b) в которой:  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$  и  $R^{C3}$  независимо выбраны из H и незамещенного  $C_{1-2}$  алкила;



(c) в которой Q выбран из  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$  и  $NR^N-R^{L2'}$ , а  $R^N$  выбран из H, метила и этила; X выбран из группы, включающей:  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$ ,  $CO_2-R^{L2'}$ ,  $CO-R^{L2'}$ ,  $NH-C(=O)-R^{L2'}$ ,  $NHNH-R^{L2'}$ ,



$CONHNH-R^{L2'}$ ,  $NR^N-R^{L2'}$ , причем  $R^N$  выбран из группы, включающей H и  $C_{1-4}$  алкил;

$R^{L2'}$  представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

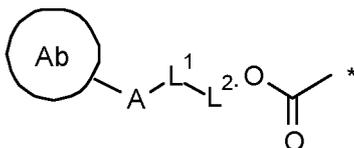
$R^{10}$  и  $R^{11}$  либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

$R^{10}$  представляет собой H, а  $R^{11}$  выбран из OH,  $OR^A$  и  $SO_2M$ ;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

$R^{30}$  представляет собой H, а  $R^{31}$  выбран из OH,  $OR^A$  и  $SO_2M$ .

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения  $L-R^{L1'}$  или  $L-R^{L2'}$  представляет собой группу:

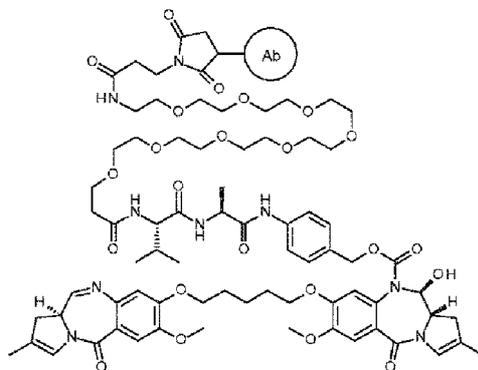


где звездочка указывает положение присоединения к ПБД, Ab представляет собой антитело,  $L^1$  представляет собой расщепляемый линкер, A представляет собой соединяющую группу, соединяющую  $L^1$  с антителом,  $L^2$  представляет собой ковалентную связь или вместе с  $-OC(=O)-$  образует саморасщепляющийся линкер.

Согласно некоторым из этих вариантов реализации  $L^1$  расщепляется ферментом.

Ранее было показано, что такие ADC можно применять в лечении рака, экспрессирующего CD19 (см., например, WO2014/057117, который полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки).

Термин ADC к CD19 может включать любой вариант реализации, описанный в WO2014/057117. В частности, в предпочтительных вариантах реализации ADC может иметь химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD19, а DAR составляет от 1 до 8.

Антитело может содержать домен VH, имеющий последовательность в соответствии с любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и необязательно дополнительно содержит домен VL, имеющий последовательность в соответствии с любой из SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 или 12.

Согласно некоторым аспектам антителный компонент ADC к CD19 представляет собой антитело, содержащее: домены VH и VL, соответственно, имеющие последовательности: SEQ ID NO: 1 и SEQ ID

NO: 7, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 11, или SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 12.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения антитело содержит домен VH, имеющий последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 2. Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения антитело содержит домен VL, имеющий последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 8.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения антитело содержит домен VH и домен VL, VH и домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, и домен VL, имеющий последовательности SEQ ID NO: 8.

Домен(ы) VH и VL может (могут) спариваться с образованием антигенсвязывающего сайта антитела, который связывает CD19.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой интактное антитело, содержащее домен VH и домен VL, причем домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 8.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую последовательности SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, имеющую последовательности SEQ ID NO: 14.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, предпочтительно IgG1K.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой антитело RB4v1.2, описанное в WO2014/057117.

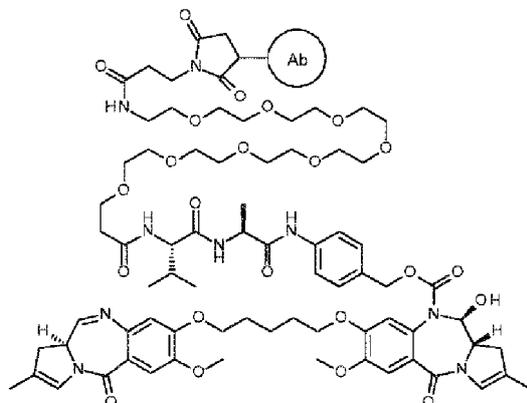
Согласно одному аспекту антитело представляет собой антитело, описанное в настоящей заявке, которое было модифицировано (или дополнительно модифицировано), как описано ниже. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой гуманизированный, деиммунизированный вариант или вариант с измененной поверхностью антитела, раскрытого в настоящей заявке.

Наиболее предпочтительный ADC к CD19 для применения с аспектами настоящего изобретения представляет собой ADC×19, описанный в настоящей заявке ниже.

#### APC×19

ADC×19 представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из гуманизованного антитела к CD19 человека, присоединенного к действующей пирролобензодиазепиновой группе (ПБД) за счет расщепляемого линкера. Механизм действия ADC×19 зависит от связывания CD19. Специфичное в отношении CD19 антитело нацеливает конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) на клетки, экспрессирующие CD19. При связывании ADC интернализуется и транспортируется в лизосому, где чувствительный к протеазе линкер расщепляется и свободный димер ПБД высвобождается внутри клетки-мишени. Высвобожденный димер ПБД ингибирует транскрипцию селективным для последовательности способом либо путем непосредственного ингибирования РНК-полимеразы, либо путем ингибирования взаимодействия ассоциированных факторов транскрипции. Димер ПБД приводит к образованию ковалентных сшивок, которые не нарушают двойную спираль ДНК и которые не распознаются факторами эксцизионной репарации нуклеотидов, что обеспечивает более длительный эффективный период (Hartley 2011). Эти сшивки ДНК вызывают разрывы цепей, когда вилка репликации ДНК достигает их, что приводит к индукции апоптоза.

Он имеет химическую структуру:



Ab представляет собой антитело RB4v1.2 (антитело с VH и VL, имеющими последовательности SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 8, соответственно). Его синтезируют, как описано в WO2014/057117 (RB4v1.2-E), и, как правило, он имеет DAR (соотношение лекарственного средства и антитела)  $2 \pm 0,3$ .

Связывание CD19

В настоящей заявке термин "связывает CD19" используется для обозначения антитела, связывающего CD19 с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BCA, номер доступа в Genbank CAA76847, вариант № CAA76847.1 GL3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14 ч 30 мин). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело связывает CD19 с константой ассоциации ( $K_a$ ), которая по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000,  $10^4$ ,  $10^5$  или  $10^6$  раз выше, чем константа ассоциации антитела в отношении BCA, при измерении в физиологических условиях. Антитела согласно настоящему изобретению могут связывать CD19 с высокой аффинностью. Например, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело может связывать CD19 с  $K_D$ , которая равна или меньше приблизительно  $10^{-6}$  М, например,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-11}$ ,  $10^{-12}$ ,  $10^{-13}$  или  $10^{-14}$ .

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полипептид CD19 соответствует номеру доступа в Genbank NP\_001171569, вариант № NP001171569.1 GL296010921, дата обновления записи: 10 сентября 2012 г., 12 ч 43 мин. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CD19, соответствует номеру доступа в Genbank NM\_001178098, вариант № NM\_001178098.1 GL296010920, дата обновления записи: 10 сентября 2012 г., 12 ч 43 мин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полипептид CD19 соответствует номеру доступа в Uniprot/Swiss-Prot P15391.

Схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования

В настоящей заявке термин "схема с уменьшением дозы с уменьшением дозы" используется для описания схемы дозирования, в которой общая доза CD19-ADC, вводимая в первом цикле лечения (далее называемая "начальная доза"), превышает общую дозу CD19-ADC, вводимую в одном или более последующих циклах лечения. Схема с уменьшением дозы отличается от схемы постоянного дозирования, в которой начальная доза такая же, как и общая доза, вводимая в каждом последующем цикле лечения (см. "Постоянное дозирование" в табл. 1 ниже).

В настоящей заявке термин "общая доза" используется для обозначения общего количества ADC, вводимого в течение одного цикла лечения.

Схема с уменьшением дозы субъекта может состоять из 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 или более циклов лечения. В некоторых случаях схему дозирования заканчивают, когда субъект достигает CR. В некоторых случаях схему дозирования заканчивают, когда субъект испытывает ОДТ. В некоторых случаях схема дозирования считается законченной, если требуется отсрочка дозы, превышающая длительность предшествующего цикла лечения.

В схеме с уменьшением дозы начальная доза может быть уменьшена не более одного раза, не более двух раз или не более трех раз в течение схемы дозирования. В тех случаях, когда имеют место два или более уменьшений начальной дозы, каждое уменьшение может быть на одинаковую или различную величину. Общую дозу можно поддерживать постоянной в течение одного, двух, трех или более чем трех циклов лечения, прежде чем она будет уменьшена (см. табл. 1 ниже для примеров).

Таблица 1

Схема дозирования	Доза (мкг/кг)						
	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3	Цикл 4	Цикл 5	Цикл 6	Цикл 7
Постоянная доза	100	100	100	100	100	100	100
Уменьшение дозы 1	100	90	80	70	60	50	40
Уменьшение дозы 2	100	90	70	65	60	40	40
Уменьшение дозы 3	120	120	60	60	60	60	60
Уменьшение дозы 4	150	150	60	60	60	60	60
Уменьшение дозы 5	200	200	60	60	60	60	60
Уменьшение дозы 6	200	60	60	60	60	60	60
Уменьшение дозы 7	150	150	75	75	75	75	75

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг или от 581 до 600 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 120, 150 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 150 мкг/кг.

В некоторых случаях каждое уменьшение дозы уменьшает вводимую дозу по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых случаях каждое уменьшение дозы уменьшает вводимую дозу на приблизительно 50%.

Предпочтительно начальную дозу уменьшают не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях общая доза после уменьшения дозы называется "уменьшенная доза".

В некоторых случаях дозу уменьшают после первого цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в первом цикле лечения, а уменьшенную дозу вводят во втором и последующих циклах лечения. Схема дозирования "Уменьшение дозы 6" в табл. 1 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях дозу уменьшают после второго цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в каждом из первого и второго циклов лечения, а уменьшенную дозу вводят в каждом из третьего и последующих циклов лечения. Схемы дозирования "Уменьшение дозы 3", "Уменьшение дозы 4", "Уменьшение дозы 5" и "Уменьшение дозы 7" в табл. 1 являются примерами такой схемы дозирования.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250 или 300 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг или от 281 до 300 мкг/кг.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 60 мкг/кг.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 70-80 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 75 мкг/кг.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 3 недели. В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 6 недель.

В настоящей заявке термин "схема с увеличением длительности дозирования" используется для описания схемы дозирования, в которой длительность первого цикла лечения (далее называемая "начальная длительность") меньше, чем длительность одного или более последующих циклов лечения. Схема с увеличением длительности дозирования отличается от схемы постоянного дозирования, в которой начальная длительность такая же, как и длительность каждого последующего цикла лечения (см. "Постоянное дозирование" в табл. 2 ниже).

Схема с уменьшением дозы субъекта может состоять из 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 или 30 циклов лечения. В некоторых случаях схему дозирования заканчивают, когда субъект достигает CR. В некоторых случаях схему дозирования заканчивают, когда субъект испытывает ОДТ. В некоторых случаях схема дозирования считается законченной, если требуется отсрочка дозы, превышающая длительность предшествующего цикла лечения.

В схеме с увеличением длительности дозирования длительность цикла лечения может быть увеличена не более одного раза, не более двух раз или не более трех раз в течение схемы дозирования. В тех случаях, когда имеют место два или более увеличений длительности, каждое увеличение может быть на одинаковую или различную величину.

Длительность цикла лечения можно поддерживать постоянной в течение одного, двух, трех или более чем трех циклов лечения, прежде чем она будет увеличена (см. табл. 2 ниже для примеров).

Таблица 2

Схема дозирования	Длительность цикла (недели)						
	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3	Цикл 4	Цикл 5	Цикл 6	Цикл 7
Постоянное дозирование	3	3	3	3	3	3	3
Длительный 1	3	4	5	6	6	6	6
Длительный 2	3	3	4	5	5	5	5
Длительный 3	3	3	6	6	6	6	6
Длительный 4	3	6	6	6	6	6	6

В некоторых случаях длительность цикла лечения увеличивают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

Предпочтительно дозу вводят в виде однократной дозы в 1 день цикла лечения. Таким образом, например, субъект, начинающий схему "постоянного" дозирования, описанную выше, может получать дозу в 1 день, 22 день, 43 день и так далее, пока схема не будет остановлена.

В соответствии с этим шаблоном субъект, начинающий схему дозирования "Длительный 3", описанную выше, может получить дозу в 1 день -(+3 недели)→22 день -(+3 недели)→43 день -(+6 не-

дель)→85 день -(+6 недель)→127 день и так далее, пока схема не будет остановлена. Однако предпочтительно "1 день" первого цикла лечения увеличенной длительности отсрочен так, что время, прошедшее между "1 днем" последнего более короткого цикла лечения и "1 днем" первого цикла лечения увеличенной длительности, равно по длительности увеличенному циклу лечения. Соответственно, в предпочтительном шаблоне введения схемы дозирования "Длительный 3" субъект получает дозу в 1 день -(+3 недели)→22 день -(+3 недели)→(+отсрочка в 3 недели)→64 день -(+6 недель)→106 день -(+6 недель)→148 день и так далее, пока схема не будет остановлена.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели.

В некоторых случаях каждое увеличение длительности увеличивает длительность цикла лечения на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на по меньшей мере 100%. В некоторых случаях каждое увеличение длительности увеличивает длительность цикла лечения на 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель или 6 недель.

Предпочтительно длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях длительность цикла лечения после увеличения длительности далее называется "увеличенная длительность".

В некоторых случаях длительность цикла увеличивают после первого цикла лечения. Иными словами, первый цикл лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из второго и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования "Длительный 4" в табл. 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях длительность цикла увеличивают после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования "Длительный 3" в табл. 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели. В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 6 недель. В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели, а увеличенная длительность составляет 6 недель.

Схема дозирования может представлять собой схему с уменьшением дозы, с увеличением длительности или как с уменьшением дозы, так и с увеличением длительности дозирования.

Схемы с уменьшением дозы и с увеличением длительности дозирования включают оба этих элемента, описанных в настоящей заявке.

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают и/или длительность цикла лечения увеличивают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

Предпочтительно в схеме с уменьшением дозы и с увеличением длительности дозирования начальную дозу уменьшают не более одного раза, а длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение лечения субъекта.

В некоторых случаях уменьшение дозы и увеличение длительности выполняют после первого цикла лечения. Иными словами, первый цикл лечения имеет начальную дозу и начальную длительность, а каждый из второго и последующих циклов лечения имеет уменьшенную дозу и увеличенную длительность.

В некоторых случаях уменьшение дозы и увеличение длительности выполняют после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения имеет начальную дозу и начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения имеет уменьшенную дозу и увеличенную длительность.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг или от 581 до

600 мкг/кг.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250 или 300 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг или от 281 до 300 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель.

В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 120, 150 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 150 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет от приблизительно 70 до 80 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 75 мкг/кг. В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели, а увеличенная длительность составляет 6 недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 120 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 150 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель.

В некоторых предпочтительных случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 140 до 160 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 70 до 80 мкг/кг и три недели (т. е. схема с уменьшением дозы, но НЕ удлиненная).

В некоторых особенно предпочтительных случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 150 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 75 мкг/кг и три недели (т.е. схема с уменьшением дозы, но НЕ удлиненная).

В некоторых особенно предпочтительных случаях схема дозирования согласно настоящему изобретению представляет собой ту, которая представлена в табл. ниже, при этом [+21] указывает на то, что уменьшенную дозу 75 мкг/кг можно повторять с трехнедельными интервалами для такого количества циклов лечения, которое будет сочтено целесообразным медицинским работником, вводящим ADC.

День схемы	1	22	43	65	86	[+21]
Доза ADC	150 мкг/кг	150 мкг/кг	75 мкг/кг	75 мкг/кг	75 мкг/кг	[75 мкг/кг]

Схемы фракционированного дозирования

В настоящей заявке термин "схема фракционированного дозирования" используется для описания схемы дозирования, в которой общую дозу CD19-ADC, вводимую в течение цикла лечения, вводят в виде серии из двух или более частичных доз в течение цикла лечения. В настоящей заявке термин "частичная доза" используется для обозначения дозы ADC, которая является частью общей дозы ADC, которая должна быть введена в цикле лечения. Сумма всех частичных доз, доставленных в цикле лечения, равна общей дозе. Схема фракционированного дозирования отличается от схемы "однократного" дозирования, в которой общую дозу CD19-ADC, вводимую в цикле лечения, вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

Например, в примерной схеме однократного дозирования для CD19-ADC 100% общей дозы CD19-ADC, вводимой в течение цикла лечения, вводят в 1 день 3-недельного цикла лечения. Затем субъект находится под наблюдением на всем протяжении цикла, и уровень ответа субъекта применяют для принятия решения о необходимости повторения, остановки или изменения цикла лечения. Напротив, схема фракционированного дозирования может включать введение только 33% от общей дозы ADC, вводимой в течение цикла лечения, в 1 день 3-недельного цикла лечения, при этом последующие 33% вводят на 8 день, а последние 33% вводят на 15 день.

Введенная общая доза может быть фракционирована на любое число отдельных доз, причем число определяют в соответствии с клиническими потребностями субъекта. Например, введенная общая доза может быть фракционирована на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более 10 доз.

Количество CD19-ADC, вводимое в каждой частичной дозе, может быть одинаковым или различным. Так, например, общая доза 100 единиц ADC, доставленная в виде 3 частичных доз, может быть доставлена как (1×50 единиц, 1×30 единиц и 1×20 единиц) или (3×33 1/3 единиц). Предпочтительно все частичные дозы содержат одинаковое количество CD19-ADC, т.е. все частичные дозы имеют одинаковый размер.

Временной интервал между одной частичной дозой и следующей частичной дозой может быть таким же или может отличаться от временного интервала между одной частичной дозой и предшествующей частичной дозой. Предпочтительно временной интервал между одной частичной дозой и следующей частичной дозой такой же, как и временной интервал между одной частичной дозой и предшествующей частичной дозой. Иными словами, предпочтительно введение частичных доз равномерно распределено на всем протяжении цикла лечения. Примером такого равномерного введения является введение 3 частичных доз в 1, 8 и 15 дни 3-недельного (т. е. 21-дневного) цикла лечения.

Длительность цикла лечения может варьироваться в зависимости от фармакокинетики (ФК) CD19-ADC и клинических потребностей субъекта. Цикл лечения может составлять 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель. Предпочтительно цикл лечения составляет 3 недели или 6 недель, причем особенно предпочтительными являются 3 недели.

Общая доза CD19-ADC, введенная в течение цикла лечения, может варьироваться в зависимости от клинических потребностей субъекта. Например, общая доза может составлять приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мкг/кг. В некоторых случаях общая доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг или от 581 до 600 мкг/кг.

Размер частичной дозы будет зависеть от общей дозы CD19-ADC, вводимой в течение цикла лечения, а также количества частичных доз, на которые делят общую дозу, и относительных размеров частичных доз. В некоторых случаях каждая частичная доза имеет одинаковый размер. В некоторых случаях частичная доза составляет приблизительно 3, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях частичная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 110 мкг/кг, от 111 до 120 мкг/кг, от 121 до 130 мкг/кг, от 131 до 140 мкг/кг, от 141 до 150 мкг/кг, от 151 до 160 мкг/кг, от 161 до 170 мкг/кг, от 171 до 180 мкг/кг, от 181 до 190 мкг/кг или от 191 до 200 мкг/кг.

Предпочтительно общую дозу CD19-ADC вводят в виде частичных доз одинакового размера, равномерно распределенных на всем протяжении цикла лечения. Особенно предпочтительным является введение субъекту один раз в неделю. В предпочтительных случаях каждая частичная доза составляет от 40 до 60 мкг/кг, например, от 45 до 55 мкг/кг. В наиболее предпочтительных случаях каждая частичная доза составляет 50 мкг/кг.

В некоторых случаях общую дозу CD19-ADC вводят на протяжении трехнедельного цикла лечения в виде 3 равных частичных доз, при этом частичную дозу вводят один раз в неделю. Например, частичную дозу вводят в 1, 8 и 15 дни 3-недельного цикла лечения.

Нарушения, которые лечат

Способы терапии, описанные в настоящей заявке, включают те, которые можно применять для противораковой терапии. В частности, в определенных аспектах способы терапии включают антитело, конъюгированное, т. е. ковалентно присоединенное с помощью линкера, с лекарственной группой ПБД, т. е. токсином. Если лекарственное средство не конъюгировано с антителом, лекарственное средство ПБД оказывает цитотоксическое действие. Таким образом, биологическую активность лекарственной группы ПБД модулируют путем конъюгации с антителом. Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) согласно настоящему изобретению селективно доставляют эффективную дозу цитотоксического агента в опухолевую ткань, благодаря чему может быть достигнута более высокая селективность, т. е. может быть достигнуто большее терапевтическое окно.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ терапии, включающий введение ADC, который связывает CD19, для применения в терапии, при этом указанный способ включает отбор субъекта на основании экспрессии CD19.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен упакованный ADC для применения в терапии, причем указанный упакованный ADC поставляется с этикеткой, в которой указано, что терапия подходит для применения у субъекта, который, как определено, подходит для такого применения. На этикетке может быть указано, что терапия подходит для применения у субъекта, у которого экспрессируется CD19, т. е. который является CD19<sup>+</sup>.

На этикетке может быть указано, что ADC вводят в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанной в настоящей заявке. На этикетке может быть указано, что субъект имеет конкретный тип рака, такой как лимфома, такая как неходжкинская лимфома, происходящая из В-клеточной линии (В-НХЛ), при этом необязательно лимфома является рецидивирующей или рефрактерной. Примеры НХЛ включают диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL),

фолликулярную лимфому (FL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), микроглобулинемию Вальденстрема, лимфому Беркитта и В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL).

На этикетке может быть указано, что ADC вводят в схеме фракционированного дозирования, описанной в настоящей заявке. На этикетке может быть указано, что субъект имеет конкретный тип рака, такой как лейкоз, при этом необязательно В-ОЛЛ является рецидивирующим или рефрактерным. Примеры лейкоза включают лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ), острые лимфобластные лейкозы, происходящие из В-клеточной линии (В-ОЛЛ).

Пролиферативное заболевание, которое лечат с помощью способов, раскрытых в настоящей заявке, может представлять собой CD19<sup>+</sup>. Однако, как объясняется в настоящей заявке, при реализации настоящего изобретения по меньшей мере в некоторых из клеток в месте расположения мишени (как правило, новообразования) антиген может отсутствовать или присутствовать на поверхности клетки на незначительном уровне. Например, в новообразовании-мишени, например, только менее 80, 70, 60, 50, 30, 20%, 10% или 5% клеток могут быть CD19-положительными. В некоторых случаях, если заболевание представляет собой лейкоз, такой как В-ОЛЛ, CD19<sup>+</sup> можно установить как определение экспрессии CD19  $\geq 5\%$  лейкозных миелобластных клеток внутри костного мозга (аспират или биопсия), согласно оценке в утвержденной клинической лаборатории.

В некоторых случаях CD19<sup>+</sup> клетка представляет собой инфильтрирующую опухоль клетки. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки представляют собой гематологический рак или присутствуют в нем. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки представляют собой солидную опухоль или присутствуют в ней. Следует понимать, что в настоящей заявке "солидная опухоль" включает разные виды солидного гематологического рака, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются ниже.

Другие солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая разные виды негематологического рака, инфильтрированные CD-19-положительными клетками.

В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки являются злокачественными. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки являются метастатическими.

Способы терапии, описанные в настоящей заявке, можно применять для лечения пролиферативного заболевания. Термин "пролиферативное заболевание" относится к неблагоприятной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или патологических клеток, которая является нежелательной, такой как неопластическое или гиперпластическое размножение, будь то *in vitro* или *in vivo*.

Лечить можно любой тип клеток, включая, но не ограничиваясь ими, легких, желудочно-кишечного тракта (включая, например, кишечник, толстую кишку), груди (молочной железы), яичника, простаты, печени (печеночный), почки (почечный), мочевого пузыря, поджелудочной железы, мозга и кожи.

Предусмотрено, что способы терапии согласно настоящему изобретению можно применять для лечения различных заболеваний или нарушений, например, характеризующихся сверхэкспрессией опухолевого антигена. Примерные состояния гиперпролиферативных нарушений включают доброкачественные или злокачественные опухоли; лейкоз, гематологические и лимфоидные злокачественные новообразования. Другие примеры включают нейрональные, глиальные, астроцитарные, гипоталамические, железистые, макрофагальные, эпителиальные, стромальные, бластоцельные, воспалительные, ангиогенные и иммунологические, включая аутоиммунные нарушения и заболевание "трансплантат против хозяина" (GVHD).

Обычно заболевание или нарушение, подлежащее лечению, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как рак. Примеры рака, подлежащего лечению, включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфоидные злокачественные новообразования. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легких, включая мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких и плоскоклеточную карциному легких, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, желудочный рак или рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или карциному матки, карциному слюнных желез, рак почек или почечный рак, рак простаты, рак влагалища, рак щитовидной железы, карциному печени, карциному анального канала, карциному полового члена, меланому, саркому, остеосаркому, а также рак головы и шеи.

Аутоиммунные заболевания, в лечении которых можно применять комбинированные способы терапии, включают ревматологические нарушения (такие как, например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермию, волчанку, такую как СКВ и волчаночный нефрит, полимиозит/дерматомиозит, криоглобулинемию, синдром антител к фосфолипидам и псориазический артрит), остеоартрит, аутоиммунные нарушения желудочно-кишечного тракта и печени (такие как, например, воспалительные заболевания кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), аутоиммунный гастрит и пернициозная

анемия, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит и целиакия), васкулит (такой как, например, ANCA-ассоциированный васкулит, включая васкулит Чарга-Стросса, гранулематоз Вегенера и полиартериит), аутоиммунные неврологические нарушения (такие как, например, рассеянный склероз, опсо-миоклональный синдром, миастения гравис, нейромиелит зрительного нерва, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутоиммунные полинейропатии), почечные нарушения (такие как, например, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера и болезнь Бергера), аутоиммунные дерматологические нарушения (такие как, например, псориаз, крапивница, аллергическая сыпь, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид и кожная красная волчанка), гематологические нарушения (такие как, например, тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, посттрансфузионная пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия), атеросклероз, увеит, аутоиммунные заболевания слуха (такие как, например, болезнь внутреннего уха и потеря слуха), болезнь Бехчета, синдром Рейно, трансплантацию органа, заболевание "трансплантат против хозяина" (GVHD) и аутоиммунные эндокринные нарушения (такие как, например, связанные с диабетом аутоиммунные заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM), болезнь Аддисона и аутоиммунное заболевание щитовидной железы (например, болезнь Грейвса и тиреоидит). Более предпочтительно такие заболевания включают, например, ревматоидный артрит, язвенный колит, ANCA-ассоциированный васкулит, волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, болезнь Грейвса, IDDM, пернициозную анемию, тиреоидит и гломерулонефрит.

Пролиферативные нарушения, представляющие особый интерес, включают, но не ограничиваются ими, неходжкинскую лимфому, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта (BL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), микроглобулинемию Вальденстрема, лимфому Беркитта и В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12].

Согласно определенным аспектам субъект имеет диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или периферическую Т-клеточную лимфому, включая такие подтипы как анапластическая крупноклеточная лимфома и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Заболевание может быть резистентным, рецидивирующим или рефрактерным. В настоящей заявке рецидивирующее заболевание представляет собой состояние, при котором опухоль, которую лечили ранее, ставшая необнаруживаемой с помощью обычной технологии визуализации, снова становится обнаруживаемой; рефрактерное заболевание представляет собой состояние, при котором рак - несмотря на противоопухолевую терапию - продолжает расти.

Предпочтительно схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, когда пролиферативное заболевание представляет собой лимфому. Например, пролиферативное заболевание может представлять собой неходжкинскую лимфому, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), микроглобулинемию Вальденстрема, лимфома Беркитта и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL). В некоторых случаях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивирующую или рефрактерную неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеточной линии (В-НХЛ).

Предпочтительно схемы фракционированного дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, когда пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз, такой как лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ). В некоторых случаях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивирующие или рефрактерные острые лимфобластные лейкозы, происходящие из В-клеточной линии (В-ОЛЛ). В некоторых случаях пролиферативное заболевание представляет собой CD19<sup>+</sup> острые лимфобластные лейкозы.

#### Уменьшенная токсичность и улучшенная эффективность Лимфома

Согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях уменьшение токсичности измеряют относительно схемы дозирования, имеющей постоянный уровень дозировки и длительность цикла. Уровень дозировки и длительность цикла постоянной сравнительной схемы могут быть такими же, как и начальная доза и начальная длительность схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯВЛ), развивающихся после одного цикла лечения при конкретной общей

дозе CD19-ADC. НЯ, возникшее после начала лечения (НЯВЛ), определяется как любое явление, не присутствовавшее до воздействия CD19-ADC, или любое уже присутствующее явление, степень выраженности или частота которого ухудшается после воздействия CD19-ADC. Частота НЯ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты НЯ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация Национального института здоровья США (NIH) № 09-5410).

Например, если отдельный цикл лечения схемы однократного дозирования у 100 субъектов приводит к 10 НЯ, а отдельный цикл лечения соответствующей схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования приводит к 5 НЯ, частота НЯ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет 50% от частоты НЯ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту серьезных нежелательных явлений (СНЯ), развивающихся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD19-ADC. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) определяется как любое явление, которое приводит к смерти, немедленно угрожает жизни, требует стационарной госпитализации или продления существующей госпитализации, приводит к постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности или представляет собой врожденную аномалию/порок развития.

Госпитализация для факультативных процедур или для соблюдения протокола не считается СНЯ. Важные медицинские явления, которые могут не привести к смерти, могут не угрожать жизни или могут не требовать госпитализации, могут считаться СНЯ, если, на основании соответствующего медицинского суждения, они могут поставить под угрозу пациента или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения 1 из исходов, перечисленных в этом определении. Примеры таких медицинских явлений включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или дома, стойкую патологию компонентов крови или судороги, которые не приводят к стационарной госпитализации, или развитие лекарственной зависимости или злоупотребление лекарственными средствами. Частота СНЯ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты СНЯ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту ограничивающей дозу токсичности (ОДТ), развивающейся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD19-ADC. Частота ОДТ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты ОДТ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

Например, если отдельный цикл лечения схемы однократного дозирования у 100 субъектов приводит к 10 ОДТ, а отдельный цикл лечения соответствующей схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования приводит к 5 ОДТ, частота ОДТ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет 50% от частоты ОДТ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В настоящей заявке ОДТ определяется как любое из следующих явлений, кроме тех, которые явно вызваны основным заболеванием или посторонними причинами:

Гематологическая ОДТ определяется как:

Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция 3 или 4 степени тяжести.

Нейтропения 4 степени тяжести, длящаяся >7 дней.

Тромбоцитопения 4 степени тяжести.

Тромбоцитопения 3 степени тяжести с клинически значимым кровотечением или тромбоцитопения 3 степени тяжести, требующая переливания тромбоцитов.

Анемия 4 степени тяжести.

Негематологическая ОДТ определяется как:

Синдром лизиса опухоли (TLS) 4 степени тяжести (TLS 3 степени тяжести не будет представлять собой ОДТ, если только он не приводит к необратимому повреждению органов-мишеней).

НЯ 3 степени тяжести или выше (включая тошноту, рвоту, диарею и дисбаланс электролитов, длительностью более 48 часов, несмотря на оптимальную терапию; исключая алопецию всех степеней тяжести).

Реакция гиперчувствительности 3 степени тяжести или выше (независимо от премедикации).

Изъязвление кожи 2 степени тяжести или выше.

Вышеуказанные нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированной с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях повышение эффективности измеряют относительно схемы дозирования, имеющей постоянный уровень дозировки и длительность цикла. Уровень дозировки и длительность цикла постоянной сравнительной схемы могут быть такими же, как и начальная доза и начальная длительность схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

В некоторых случаях уровень эффективности измеряют как долю субъектов, достигающих по меньшей мере стабильного заболевания [SD] после одного цикла лечения при конкретной общей дозе ADC (т.е. доля субъектов, достигающих либо стабильного заболевания [SD], частичного ответа [PR], либо полного ответа [CR]). Доля субъектов, достигающих по меньшей мере SD, может составлять по меньшей мере 110%, например, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190% или по меньшей мере 200% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

Например, если схема однократного дозирования у 100 субъектов приводит к по меньшей мере SD у 50 субъектов, а соответствующая схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования приводит к по меньшей мере SD у 80 субъектов, доля субъектов, достигающих по меньшей мере SD при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет 160% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [SD] в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

Оценка ответа на лечение с применением ADC может быть основана на образцах костного мозга (аспират или биопсия, если аспират не может быть получен), взятых к концу каждого цикла лечения. Например, на 19 день  $\pm 3$  дня в 21-дневном цикле лечения. Ответ субъекта на ADC может быть классифицирован как CR, PR, SD или PD в соответствии с критериями классификации Лугано от 2014 года (с применением новых критериев "Cheson"), в которых:

Полный ответ (CR) определяется как достижение каждого из следующих:

Узловое заболевание <1,5 см по LD<sub>i</sub>

Внеузловое заболевание: отсутствует

Селезенка: регресс до нормы

Нет новых поражений

Костный мозг: нормальный по морфологии; если неуточненный, отрицательный по ИГХ

Частичный ответ (PR) определяется как достижение каждого из следующих:

Узловое заболевание  $\geq 50\%$  снижение относительно исходного уровня SPD всех целевых поражений

Нет увеличения нецелевых поражений

Селезенка:  $>50\%$  уменьшение относительно исходного уровня увеличенной части селезенки (значение  $>13$  см)

Нет новых поражений

Стабильное заболевание (SD) определяется как достижение каждого из следующих:

Узловое заболевание  $<50\%$  снижение относительно исходного уровня SPD всех целевых поражений

Не соблюдаются критерии для узлового PD

Нет прогрессирования нецелевых поражений

Нет прогрессирования увеличения селезенки

Нет новых поражений

Критерии узлового PD:

Отдельный узел/поражение должен (должно) быть патологическим, включая:

LD<sub>i</sub>  $>1,5$  см и

Увеличение на  $\geq 50\%$  относительно минимальной измеренной величины PPD и

Увеличение LD<sub>i</sub> или SD<sub>i</sub> относительно минимальной измеренной величины:

$\geq 0,5$  см для поражений  $\leq 2$  см,

$\geq 1,0$  см для поражений  $>2$  см.

Лейкоз

Согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях уменьшение токсичности измеряют относительно схемы однократного дози-

рования, имеющей такую же введенную общую дозу и длительность цикла лечения. В такой схеме однократного дозирования общую дозу CD19-ADC вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯВЛ), развивающихся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD19-ADC. НЯ, возникшее после начала лечения (НЯВЛ), определяется как любое явление, не присутствовавшее до воздействия CD19-ADC, или любое уже присутствующее явление, степень выраженности или частота которого ухудшается после воздействия CD19-ADC. Частота НЯ при применении схемы фракционированного дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты НЯ в соответствующей схеме однократного дозирования. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Например, если отдельный цикл лечения схемы однократного дозирования у 100 субъектов приводит к 10 НЯ, а отдельный цикл лечения соответствующей схемы фракционированного дозирования приводит к 5 НЯ, то частота НЯ при применении схемы фракционированного дозирования составляет 50% от частоты НЯ в соответствующей схеме однократного дозирования.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту серьезных нежелательных явлений (СНЯ), развившихся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD19-ADC. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) определяется как любое явление, которое приводит к смерти, немедленно угрожает жизни, требует стационарной госпитализации или продления существующей госпитализации, приводит к постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности или является врожденной аномалией/пороком развития.

Госпитализация для факультативных процедур или для соблюдения протокола не считается СНЯ. Важные медицинские явления, которые могут не привести к смерти, могут не угрожать жизни или могут не требовать госпитализации, могут считаться СНЯ, если, на основании соответствующего медицинского суждения, они могут поставить под угрозу пациента или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных в этом определении. Примеры таких медицинских явлений включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или дома, стойкую патологию компонентов крови или судороги, которые не приводят к стационарной госпитализации, или развитие лекарственной зависимости или злоупотребление лекарственными средствами. Частота СНЯ при применении схемы фракционированного дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты СНЯ в соответствующей схеме однократного дозирования. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту ограничивающей дозу токсичности (ОДТ), развивающейся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD19-ADC. Частота ОДТ при применении схемы фракционированного дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты ОДТ в соответствующей схеме однократного дозирования.

Например, если отдельный цикл лечения схемы однократного дозирования у 100 субъектов приводит к 10 ОДТ, а отдельный цикл лечения соответствующей фракционированной схемы дозирования приводит к 5 ОДТ, частота ОДТ при применении фракционированной схемы дозирования составляет 50% от частоты ОДТ в соответствующей схеме однократного дозирования.

В настоящей заявке ОДТ определяется как любое из следующих явлений, кроме тех, которые явно вызваны основным заболеванием или посторонними причинами: Гематологическая ОДТ определяется как:

Явление нейтропении и/или тромбоцитопении 3 степени тяжести или выше, или анемия 4 степени тяжести, с гипоклеточным костным мозгом, длящееся в течение 6 недель или более после начала цикла, при отсутствии остаточного лейкоза (т. е. с <5% миелобластов). В случае нормоклеточного костного мозга с <5% миелобластов панцитопения  $\geq 3$  степени тяжести в течение 8 недель будет считаться ОДТ.

Негематологическая ОДТ определяется как:

Синдром лизиса опухоли 4 степени тяжести (TLS 3 степени тяжести не будет представлять собой ОДТ, если только он не приводит к необратимому повреждению органов-мишеней).

НЯ 3 степени тяжести или выше (включая тошноту, рвоту, диарею и дисбаланс электролитов, длительностью более 48 часов, несмотря на оптимальную терапию; исключая алопецию всех степеней тяжести).

Реакция гиперчувствительности 3 степени тяжести или выше согласно СТСАЕ (независимо от пре-медикации).

Изъязвление кожи 3 степени тяжести или выше согласно СТСАЕ.

Вышеуказанные нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированной с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD19-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях повышение эффективности измеряют относительно схемы однократного дозирования, имеющей такую же введенную общую дозу и длительность цикла лечения. В такой схеме однократного дозирования общую дозу ADC вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

В некоторых случаях уровень эффективности измеряют как долю субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] после одного цикла лечения при конкретной общей дозе ADC (т.е. доля субъектов, достигающих либо частичного ответа [PR], полного ответа с неполным восстановлением количества форменных элементов крови [CRi] или полного ответа [CR]). Доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR, может составлять по меньшей мере 110%, например, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190% или по меньшей мере 200% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в соответствующей схеме однократного дозирования.

Например, если схема однократного дозирования у 100 субъектов приводит к по меньшей мере PR у 50 субъектов, а соответствующая схема фракционированного дозирования приводит к по меньшей мере PR у 80 субъектов, доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR при применении схемы фракционированного дозирования, составляет 160% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в соответствующей схеме однократного дозирования.

Оценка ответа на лечение с применением ADC может быть основана на образцах костного мозга (аспират или биопсия, если аспират не может быть получен), взятых к концу каждого цикла лечения. Оценка ответа на лечение с применением ADC может быть основана на образцах костного мозга (аспират или биопсия, если аспират не может быть получен), взятых к концу выборочных циклов лечения, например, каждого второго цикла лечения. Например, на 19 день  $\pm 3$  дня в 21-дневном цикле лечения. Ответ субъекта на ADC может быть классифицирован как CR, CRi, PR, PD или NR в соответствии со следующими критериями:

Полный ответ (CR) определяется как достижение каждого из следующих:

Формула костного мозга, показывающая  $\leq 5\%$  бластных клеток,

Абсолютное количество нейтрофилов (ANC)  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  и количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ,

Отсутствие экстрамедуллярного заболевания,

Пациент не зависит от переливаний красных клеток крови (RBC, ККК).

Полный ответ с неполным восстановлением количества форменных элементов крови (CRi) определяется как достижение всех критериев CR, за исключением того, что значения для ANC могут быть  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  и/или значения для тромбоцитов могут быть  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ .

Частичный ответ (PR) определяется как достижение каждого из следующих:

ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  и количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$

Формула костного мозга, показывающая снижение  $\geq 50\%$  относительно исходного уровня процента бластных клеток костного мозга до уровня  $> 5\%$  и  $\leq 25\%$ .

Отсутствие ответа определяется как отсутствие достижения CR, CRi или PR.

Прогрессирующее заболевание (PD) определяется как:

Для пациентов с CR или CRi первый день повторного появления бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови до уровня  $> 5\%$  или развитие экстрамедуллярного заболевания.

Для пациентов с PR первый день увеличения количества бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови так, что пациент в дальнейшем не соответствует критериям для PR.

Отбор пациента

В определенных случаях субъектов отбирают как подходящих для лечения с применением либо (a) схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, либо (b) схемы фракционированного дозирования до получения лечения.

Предпочтительно субъектов отбирают для лечения с применением описанных схем с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, если они имеют, предположительно имеют или у них диагностирована лимфома. Например, лимфома может представлять собой неходжкинскую лимфому, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), микроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Беркитта и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL).

Предпочтительно субъектов отбирают для лечения с применением описанных схем фракционированного дозирования, если они имеют лейкоз, имеют подозрение на лейкоз или у них диагностирован лейкоз. Например, лейкоз может представлять собой лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза

ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ).

В настоящей заявке субъектами, которые считаются подходящими для лечения, являются те субъекты, которые, как ожидается, получают пользу от лечения или ответят на него. Субъекты могут иметь рак или могут иметь подозрение на рак, или могут быть подвержены риску развития рака. У субъектов мог быть диагностирован рак. В частности, субъекты могут иметь или могут иметь подозрение на, или могут быть подвержены риску развития лимфомы или лейкоза. В некоторых случаях субъекты могут иметь или могут иметь подозрение на, или могут быть подвержены риску развития солидного рака, в котором присутствуют ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, которые экспрессируют CD19, такие как инфильтрирующие клетки, которые экспрессируют CD19.

В некоторых случаях субъектов отбирают на основании количества или профиля экспрессии CD19. В некоторых случаях отбор основан на экспрессии CD19 на поверхности клетки.

В некоторых случаях определяют экспрессию CD19 в конкретной ткани, представляющей интерес. Например, в образце лимфоидной ткани или опухолевой ткани. В некоторых случаях определяют системную экспрессию CD19. Например, в образце циркулирующей жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка или лимфа.

В некоторых случаях субъекта отбирают как подходящего для лечения из-за присутствия экспрессии CD19 в образце. В этих случаях субъекты без экспрессии CD19 могут считаться неподходящими для лечения.

В других случаях уровень экспрессии CD19 применяют для отбора субъекта как подходящего для лечения. Если уровень экспрессии CD19 выше порогового уровня, определяют, что субъект подходит для лечения.

В некоторых случаях присутствие CD19<sup>+</sup> в клетках в образце указывает на то, что субъект подходит для лечения комбинацией, содержащей ADC. В других случаях величина экспрессии CD19 должна быть выше порогового уровня, чтобы указывать на то, что субъект подходит для лечения. В некоторых случаях наблюдение, что локализация CD19 изменяется в образце по сравнению с контролем, указывает на то, что субъект подходит для лечения.

В некоторых случаях субъект считается подходящим для лечения, если клетки, полученные из лимфатического узла или внеузловых участков, реагируют с антителами к CD19, согласно определению с помощью ИГХ.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более от всех клеток в образце экспрессируют CD19. В некоторых случаях, раскрытых в настоящей заявке, определяют, что пациент подходит для лечения, если по меньшей мере 5% клеток в образце экспрессируют CD19.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если он имел ОДТ в предшествующем цикле лечения однократной дозой ADC.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если он проявлял какие-либо признаки ADC-индуцированной токсичности в предшествующем цикле лечения однократной дозой ADC.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если он имеет повышенную чувствительность к ADC-индуцированной токсичности.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если его заболевание является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование до лечения с применением ADC. Предпочтительно неврологическое обследование включает тесты интенсивности, чувствительности рефлексов и глубоких сухожильных рефлексов.

В некоторых случаях определяют, что субъект не подходит для лечения с применением ADC, если он имеет или недавно имел неврологическое нарушение. Примеры таких нарушений включают полиомиелит и рассеянный склероз. Обычно неврологические нарушения, которые объясняются предшествующим анамнезом субъекта и которые, как известно, не связаны или не являются фактором риска для лечения с применением ADC, не делают субъекта неподходящим для лечения с применением ADC. Примером такого нарушения является левосторонняя слабость, которая, как известно, является результатом предшествующего острого нарушения мозгового кровообращения, такого как инсульт.

Неврологическое нарушение, обсуждаемое в настоящей заявке, может представлять собой полирадикуллопатию (включая острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (AIDP)), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость).

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование после введения ADC. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после введения ADC сравнивают

с результатами до введения ADC, чтобы оценить любое изменение испытываемых неврологических параметров. В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если субъект испытывает неврологическую токсичность.

Неврологическая токсичность, обсуждаемая в настоящей заявке, может представлять собой полирадикуллопатию (включая острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (AIDP)), синдромом Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость).

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения ADC. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после каждого введения ADC сравнивают с результатами перед самым недавним введением ADC, чтобы оценить любое изменение испытываемых неврологических параметров. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после каждого введения ADC сравнивают с результатами перед первым введением ADC, чтобы оценить любое изменение испытываемых неврологических параметров.

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения ADC.

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если субъект имеет неврологическое нарушение или испытывает неврологическую токсичность. Например, если субъект испытывает неврологическую токсичность  $\geq 1$  степени тяжести, такую как неврологическая токсичность 1 степени тяжести, которая связана или является ранним показателем полирадикулита (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость), лечение с применением ADC может быть уменьшено или приостановлено. В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность  $\geq 2$  степени тяжести (например, полирадикулит или GBS 2 степени тяжести), лечение с применением ADC может быть окончательно прекращено.

Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с CTCAE, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают путем уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения. В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают путем увеличения длительности каждого последующего цикла лечения, например, с 3-недельного цикла до 6-недельного цикла. В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают путем уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения, и увеличения длительности каждого последующего лечения.

В некоторых случаях лечение с применением ADC приостанавливают путем прекращения лечения с применением ADC до разрешения токсичности. В некоторых случаях лечение с применением ADC возобновляют после разрешения токсичности до исходных условий. Субъект может находиться под наблюдением еженедельно, пока неврологическая токсичность не разрешится. В некоторых случаях лечение приостанавливают на срок до 3 недель (21 день).

Например, в некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность  $\geq 1$  степени тяжести, такую как неврологическая токсичность 1 степени тяжести, которая связана или является ранним признаком полирадикулита (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость). В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность  $\geq 1$  степени тяжести (например, полирадикулит или GBS 1 степени тяжести), лечение с применением ADC возобновляют после разрешения токсичности до исходных условий. Субъект может находиться под наблюдением еженедельно, пока неврологическая токсичность не разрешится.

В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность  $\geq 2$  степени тяжести (например, полирадикулит или GBS 2 степени тяжести), лечение с применением ADC окончательно прекращают.

В некоторых случаях определяют, что субъект не подходит для лечения с применением ADC, если он имеет, недавно имел или имел в анамнезе инфекцию, вызванную патогеном, который может быть ассоциирован с неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием. Примеры таких патогенов включают HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, корь, грипп А, вирус Зика, вирус Чикунгунья, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* или энтеровирус D68.

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если субъект испытывает, имеет или заразился инфекцией, вызванной патогеном, который может быть ассоциирован с неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием. Примеры таких патогенов включают HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, корь, грипп А, вирус Зика, вирус Чикунгунья, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* или энтеровирус D68. В некоторых случаях лечение с применением ADC приостанавливают на срок по меньшей мере 4 недели после разрешения симптомов инфекции.

Примеры связанных с иммунитетом заболеваний включают ревматоидный артрит, системный про-

грессирующий склероз [склеродермию], системную красную волчанку, синдром Шегрена, аутоиммунный васкулит [например, гранулематоз Вегенера].

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если субъект испытывает разные виды аутоиммунной токсичности  $\geq 1$  степени тяжести (например, эндокринопатии).

#### Образцы

Образец может содержать или может происходить из: некоторого количества крови; некоторого количества сыворотки, происходящей из крови субъекта, которая может содержать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; некоторого количества сока поджелудочной железы или жидкости из спинномозговой пункции; образца ткани или биопсии; или клеток, выделенных у указанного субъекта.

Образец может быть взят из любой ткани или жидкости организма. В определенных случаях образец может включать или может происходить из образца ткани, биопсии, резекции или выделенных клеток от указанного субъекта.

В определенных случаях образец представляет собой образец ткани. Образец может представлять собой образец опухолевой ткани, такой как раковая опухолевая ткань. Образец мог быть получен с помощью биопсии опухоли. В некоторых случаях образец представляет собой образец лимфоидной ткани, такой как образец лимфоидного поражения или биопсия лимфатического узла. В некоторых случаях образец представляет собой биопсию кожи.

В некоторых случаях образец берут из жидкости организма, более предпочтительно из той, которая циркулирует по всему организму. Соответственно, образец может представлять собой образец крови или образец лимфы. В некоторых случаях образец представляет собой образец мочи или образец слюны.

В некоторых случаях образец представляет собой образец крови или образец, происходящий из крови. Образец, происходящий из крови, может представлять собой отобранную фракцию крови субъекта, например, отобранную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

Отобранная фракция, содержащая клетки, может содержать типы клеток, представляющие интерес, которые могут включать белые клетки крови (БКК), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и/или гранулоциты, и/или красные клетки крови (ККК). Соответственно, способы согласно настоящему изобретению могут включать обнаружение полипептида CD19 или нуклеиновой кислоты в крови, в белых клетках крови, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или красных клетках крови.

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при первом диагнозе субъекта или из биопсии при рецидиве. В определенных случаях образец представляет собой свежую биопсию.

#### Статус субъекта

Субъект может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатого (например, кенгуру, вомбата), однопроходное животное (например, утконоса), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя мышиных (например, мышь), зайцеобразного (например, кролика), пернатого (например, птицу), представителя собачьих (например, собаку), представителя кошачьих (например, кошку), представителя лошадиных (например, лошадь), свинообразного (например, свинью), представителя овечьих (например, овцу), представителя бычьих (например, корову), примата, обезьянообразного (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, павиана), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутана, гиббона) или человека.

Кроме того, субъект может иметь любую из его форм развития, например, плод. Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения субъект представляет собой человека. Термины "субъект", "пациент" и "индивидуум" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

В некоторых случаях, раскрытых в настоящей заявке, субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития рака. В некоторых случаях, раскрытых в настоящей заявке, у субъекта уже диагностирован рак.

Субъект может иметь, может иметь подозрение на, могло быть выявлено, что он подвержен риску развития или у него могла быть диагностирована лимфома, такая как неходжкинская лимфома, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), микроглобулинемию Вальденстрема, лимфому Беркитта и В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL) Таких субъектов предпочтительно лечат с применением схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, раскрытой в настоящей заявке.

Субъект может иметь, может иметь подозрение на, могло быть выявлено, что он подвержен риску развития или у него мог быть диагностирован лейкоз, такой как лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1):8-12]. Таких субъектов предпочтительно лечат с

применением схемы фракционированного дозирования, раскрытой в настоящей заявке.

В некоторых случаях у субъекта диагностирован солидный рак, содержащий CD19<sup>+</sup> экспрессирующие инфильтрирующие Т-клетки.

Субъект может проходить или прошел терапевтическое лечение такого рака. Субъект мог ранее получать ADC×19 или не получал его. В некоторых случаях рак представляет собой лейкоз или лимфому, включая неходжкинскую лимфому.

#### Контроли

В некоторых случаях экспрессию CD19 у субъекта сравнивают с целевой экспрессией в контроле. Контроли можно применять для подтверждения правильности окрашивания и для выявления экспериментальных артефактов.

В некоторых случаях контроль может представлять собой эталонный образец или эталонный набор данных. Эталон может представлять собой образец, который был получен ранее от субъекта с известной степенью пригодности. Эталон может представлять собой набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

Контроли могут представлять собой положительные контроли, в которых молекула-мишень, как известно, присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или отрицательные контроли, в которых молекула-мишень, как известно, отсутствует или экспрессируется на низком уровне.

Контроли могут представлять собой образцы ткани, полученные от субъектов, которые, как известно, получают пользу от лечения. Ткань может быть того же типа, как и испытываемый образец. Например, образец опухолевой ткани от субъекта можно сравнивать с контрольным образцом опухолевой ткани от субъекта, который, как известно, подходит для лечения, такого как субъект, который ранее ответил на лечение.

В некоторых случаях контроль может представлять собой образец, полученный от того же субъекта, как и испытываемый образец, но из ткани, которая, как известно, является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от субъекта можно сравнивать с образцом нераковой ткани.

В некоторых случаях контроль представляет собой образец культуры клеток.

В некоторых случаях испытываемый образец анализируют до инкубации с антителом для определения уровня фонового окрашивания, присущего этому образцу.

В некоторых случаях применяют контроль изотипа. В контролях изотипа применяют антитело того же класса, как и целевое специфичное антитело, но они не вступают в иммунные взаимодействия с образцом. Такие контроли можно применять для того чтобы отличить неспецифические взаимодействия целевого специфичного антитела.

Способы могут включать интерпретацию морфологии и иммуногистохимии гематопатологом, чтобы гарантировать точную интерпретацию результатов испытания. Способ может включать подтверждение того, что профиль экспрессии коррелирует с ожидаемым профилем. Например, при анализе величины экспрессии CD19 способ может включать подтверждение того, что в испытываемом образце экспрессия наблюдается в виде окрашивания мембраны с цитоплазматическим компонентом. Способ может включать подтверждение того, что соотношение целевого сигнала и шума выше порогового уровня, что позволяет четко различать специфичные и неспецифичные фоновые сигналы.

#### Способы лечения

В настоящей заявке термин "лечение", применительно к лечению состояния, обычно относится к лечению и терапии, будь то человека или животного (например, в ветеринарных приложениях), в которых достигается некоторый целевой терапевтический эффект, например, ингибирование прогрессирования состояния, и включает уменьшение скорости прогрессирования, остановку скорости прогрессирования, регрессию состояния, улучшение состояния и излечение состояния. Также включено лечение как профилактическая мера (т. е. профилактика, предотвращение).

В настоящей заявке термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащей активное соединение, которое эффективно для достижения некоторого целевого терапевтического эффекта, соразмерно с разумным соотношением польза/риск, при введении в соответствии с целевой схемой лечения. Обычно, если способ лечения описывает применение ADC, подразумевается, что ADC применяют в терапевтически эффективном количестве.

Фактическое введенное количество, а также скорость и временная динамика введения будут зависеть от характера и степени тяжести того, что лечат. Назначение лечения, например, принятие решений о дозировке, входит в обязанности врачей общей практики и других врачей. Субъект мог пройти испытание, чтобы определить, подходит ли он для получения лечения в соответствии со способами, раскрытыми в настоящей заявке. Способ лечения может включать этап определения того, подходит ли субъект для лечения с применением способа, раскрытого в настоящей заявке.

Аналогичным образом, в настоящей заявке термин "профилактически эффективное количество" относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащей активное соединение, которое эффективно для достижения некоторого целевого профилактического эффекта, соразмерно с разумным соотношением польза/риск, при введении в соответствии

с целевой схемой лечения.

В настоящей заявке раскрыты способы терапии. Также предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

ADC может содержать антитело к CD19. Антитело к CD19 может представлять собой антитело RB4v1.2. ADC может содержать лекарственное средство, которое представляет собой димер ПБД. ADC может представлять собой ADC к CD19 и, в частности, ADC×19. ADC может представлять собой ADC, раскрытый в WO2014/057117.

Лечение может включать введение ADC по отдельности или в дополнительной комбинации с другими средствами лечения, либо одновременно, либо последовательно, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. При последовательном введении в некоторых случаях ADC вводят до другого лечения; для других случаев ADC вводят после другого лечения. Примеры способов лечения и терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, такие как химиотерапевтические средства); иммунотерапию; хирургическое вмешательство; и лучевую терапию.

"Химиотерапевтический агент" представляет собой химическое соединение, которое можно применять в лечении рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, растительные алкалоиды, блокирующие митотическое веретено, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназ. Химиотерапевтические агенты включают соединения, используемые в "нацеленной терапии", иммуно-онкологические лекарственные средства, такие как ингибиторы контрольной точки, и обычную химиотерапию.

Примеры химиотерапевтических агентов включают: леналидомид (ревлимид®, Celgene), ворино-стат (золинза®, Merck), панобино-стат (фаридак®, Novartis), моцетино-стат (MGCD0103), эверолиму-с (зортресс®, цертикан®, Novartis), бендаму-стин (треакисим®, рибому-стин®, левакт®, треанда®, Mundipharma International), эрлотиниб (тарцева®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (таксотер®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, № CAS 51-21-8), гемцитабин (гемзар®, Lilly), PD-0325901 (№ CAS 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин, дихлорплатина (II), № CAS 15663-27-1), карбоплатин (№ CAS 41575-94-4), паклитаксел (таксол®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси, США), трастузумаб (герцептин®, Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло[4.3.0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид, № CAS 85622-93-1, темодар®, темодал®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин, новвадекс®, истубал®, валодекс®) и доксорубин (адриамицин®), Akti-1/2, HPPD и рапамицин.

Другие примеры химиотерапевтических агентов включают: оксалиплатин (элоксатин®, Sanofi), бортезомиб (велкейд®, Millennium Pharm.), сутент (сунитиниб®, SU11248, Pfizer), летрозол (фемара®, Novartis), иматиниб мезилат (гливек®, Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semaphore Pharmaceuticals), BEZ-235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), РТК787/ЗК 222584 (Novartis), фулвестрант (фазлодекс®, AstraZeneca), лейковорин (фолиновая кислота), рапамицин (сиролиму-с, рапамун®, Wyeth), лапатиниб (тайкерб® GSK572016, Glaxo Smith Kline), лона-фарниб (сарасар™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (нексавар®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (иресса®, AstraZeneca), иринотекан (камптосар®, CPT-11 Pfizer), типифарниб (зарнестра™, Johnson&Johnson), абраксан™ (без кремофора), альбумин-модифицированные составы наночастиц паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Иллинойс, США), вандетаниб (rINN, ZD6474, закtima®, AstraZeneca), хлоранмбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролиму-с (торизел®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (телцита®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (цитоксан®, неосар®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфамид, триэтилтиофосфамид и триметилмеламин; ацетогенины (в частности, буллатацин и буллатацинон); камптотексин (включая синтетический аналог топотекан); брио-статин; калли-статин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элейтеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотные иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстраму-стин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, предниму-стин, тро-фосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как карму-стин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и раниму-стин; антибиотики, такие как энединовые антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гамма-II, калихеамицин-омегаI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динем-цин, динемистин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофорную часть не-окарцино-статина и родственные хромофоры хромопротеиновых энединовых антибиотиков), аклацино-

мизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пуромицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидайнин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лосоксантрон; подофилиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, Орегон, США); разоксан; ризоксин; сизофирин; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотечены (в частности, токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ара-С"); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; эпопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (навельбин®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутетин; капецитабин (кселода®, Roche); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеупомянутых. Можно применять комбинации агентов, такие как СНР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид) или СНОР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид, винкристин).

В определение "химиотерапевтический агент" также включены: (i) противогормональные агенты, функция которых заключается в регуляции или ингибировании действия гормона на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая нолвадекс®; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и фарестон® (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, которая регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегасе® (ацетат мегестрола), аромазин® (экземестан; Pfizer), форместание, фадрозол, ривисор® (ворозол), фемара® (летрозол; Novartis) и аримидекс® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (1,3-диоксолан-нуклеозидный аналог цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы MEK (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназы; (vi) бессмысловые олигонуклеотиды, в частности, те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в aberrантной пролиферации клеток, например, РКС-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимержен (генасенс®, Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ангиозим®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, алловектин®, лейвектин® и ваксид®; пролейкин® rIL-2; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как лютротекан®; абареликс® gmRH; (ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (авастин®, Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеупомянутых.

В определение "химиотерапевтический агент" также включены терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (кампат), бевацизумаб (авастин®, Genentech); цетуксимаб (эрбитукс®, Imclone); панитумумаб (вектибикс®, Amgen), ритуксимаб (ритуксан®, Genentech/Biogen Idec), офатумумаб (арзерра®, GSK), пертузумаб (перджета™, омнитарг™, 2C4, Genentech), трастузумаб (герцептин®, Genentech), тозитумумаб (бексар, Corixa), MDX-060 (Medarex) и конъюгат антитело-лекарственное средство, гемтузумаб озогамидин (милотарг®, Wyeth).

Гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с конъюгатами согласно настоящему изобретению включают: алемтузумаб, аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинеизумаб, бевацизумаб, биватузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, целделизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамидин, инотузумаб озогамидин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимогтузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфуситузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизу-

маб, ресливизумаб, реслизумаб, ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетракетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукотузумаб целмолейкин, тукузитузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб, ниволумаб, пембролизумаб, дурвалаумаб и визилизумаб.

В некоторых случаях, в частности, ADC вводят субъектам в комбинации со стероидом, ибрутином, дурвуламабом, ритуксимабом и/или цитарабином.

Комбинация со стероидами

При разработке схем дозирования ADC, описанных в настоящей заявке, было обнаружено, что введение стероидов, таких как дексаметазон, уменьшает частоту и/или степень тяжести симптома токсичности, о котором сообщают субъекты.

Соответственно, согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения ADC вводят в комбинации со стероидом, таким как дексаметазон.

Предпочтительно стероид представляет собой дексаметазон. Другие подходящие стероиды принадлежат к классам кортикостероидов, таким как глюкокортикоиды. Примеры глюкокортикоидов включают кортизол (гидрокортизон), кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, ацетат флуонокортизона и ацетат дезоксикортикостерона.

Конкретно предусмотрены варианты реализации, в которых CD19-ADC вводят в комбинации со стероидом, таким как дексаметазон. Предпочтительно первую дозу стероида вводят до введения CD19-ADC, например, по меньшей мере за 2 ч до введения ADC. Дополнительная доза стероида, такого как дексаметазон, может быть введена субъекту на следующий день после введения ADC. Необязательно другая дополнительная доза стероида, такого как дексаметазон, может быть введена субъекту за день до введения ADC.

Стероид может быть введен до введения ADC, например, по меньшей мере за 2 ч, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 12 часов или за день до введения ADC.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую дозу стероида вводят за день до введения ADC. Вторая доза стероида затем может быть введена в день введения ADC, предпочтительно до введения ADC, например, по меньшей мере за 2 ч до введения ADC. Третья доза стероида затем может быть введена на следующий день после введения ADC. В схемах дозирования, включающих более одного введения ADC на цикл лечения (например, схемы фракционированного дозирования), стероид предпочтительно вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую дозу стероида вводят в день введения ADC, предпочтительно до введения ADC, например, по меньшей мере за 2 ч до введения ADC. Вторая доза стероида затем может быть введена на следующий день после введения ADC. В схемах дозирования, включающих более одного введения ADC на цикл лечения (например, схемы фракционированного дозирования), стероид предпочтительно вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

Стероид может быть введен с помощью любого способа, известного в данной области техники, такого как пероральный, парентеральный (например, внутривенная, внутримышечная или интратекальная инъекция), ингаляционный или местный. Предпочтительно стероид вводят перорально.

Стероид может быть введен в ряде схем дозирования. Например, доза стероида, подлежащая введению в сутки, может быть введена в виде однократной дозы, двух частичных доз, трех частичных доз или более чем трех частичных доз. Предпочтительно частичные дозы имеют одинаковый размер. Предпочтительно дозу стероида, подлежащую введению в сутки, вводят в виде двух равных частичных доз.

Каждая доза стероида может составлять 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 14 мг, 16 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 24 мг, 26 мг, 28 мг или 30 мг.

Каждая частичная доза стероида может составлять 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг или 15 мг.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дексаметазон вводят перорально в виде 4 мг два раза в сутки: (i) за день до введения ADC, (ii) в день введения ADC, и (iii) на следующий день после введения ADC. Стероид вводят в сочетании с ADC, введенным только в 1 неделю, в 1 день каждого цикла, независимо от графика лечения ADC.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дексаметазон вводят перорально в виде 4 мг два раза в сутки: (i) в день введения ADC, по меньшей мере за 2 ч до ADC, и (ii) на следующий день после введения ADC. Стероид вводят в сочетании с ADC, введенным только в 1 неделю, в 1 день каждого цикла, независимо от графика лечения ADC.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дексаметазон вводят перорально в виде 8 мг два раза в сутки: (i) за день до введения ADC, (ii) в день введения ADC, предпочтительно по меньшей мере за 2 ч до ADC, и (iii) на следующий день после введения ADC. Стероид вводят в сочетании с ADC, введенным только в 1 неделю, в 1 день каждого цикла, независимо от графика лечения ADC.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дексаметазон вводят перо-

рально в виде 8 мг два раза в сутки: (i) в день введения ADC, предпочтительно по меньшей мере за 2 ч до ADC, и (ii) на следующий день после введения ADC. Стероид вводят в сочетании с ADC, введенным только в 1 неделю, в 1 день каждого цикла, независимо от графика лечения ADC.

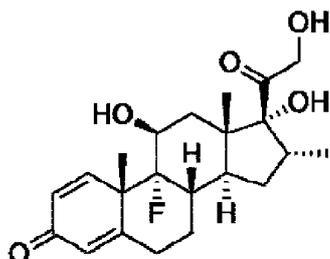
Дексаметазон:

(i) № CAS→50-02-2 (см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Уникальный идентификатор ингредиента (UNII)→7S5I7G3 JQL (см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iii) Название по IUPAC (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-фторо-11,17-дигидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он

(iv) Структура→



Комбинация с ибрутинибом

Предусмотрено введение CD19-ADC в комбинации с ибрутинибом, в частности, в вариантах реализации, в которых пролиферативное нарушение представляет собой лимфому.

Ибрутиниб может быть введен субъекту до, одновременно или после CD19-ADC. Предпочтительно CD19-ADC и ибрутиниб вводят одновременно. Например, в некоторых случаях введение ибрутиниба начинают в 1 день 1 цикла лечения схемы дозирования CD19-ADC, описанной в настоящей заявке.

При введении в комбинации с ибрутинибом CD19-ADC предпочтительно вводят в схеме дозирования, состоящей из двух циклов лечения Q3W (одна доза каждые 3 недели). Предпочтительно доза, вводимая в каждом из двух циклов лечения, является одинаковой. Согласно другому варианту вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу; иными словами, схема дозирования может представлять собой схему с уменьшением дозы, определенную в настоящей заявке.

При введении в комбинации с ибрутинибом начальная доза может составлять приблизительно 60 мкг/кг, приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения при введении в комбинации с ибрутинибом начальная доза CD19-ADC может составлять от приблизительно 140 до 160 мкг/кг.

В некоторых случаях CD19-ADC и ибрутиниб вводят последовательно. Например, в некоторых случаях введение ибрутиниба начинают после завершения лечения CD19-ADC.

В некоторых случаях введение ибрутиниба прекращают по завершении лечения CD19-ADC. Однако, как правило, введение ибрутиниба продолжается после завершения лечения CD19-ADC. В некоторых случаях введение ибрутиниба продолжается до 1 года после завершения лечения CD19-ADC.

В тех случаях, когда субъект достигает CR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и ибрутиниба, как правило, субъекту не вводят дополнительный CD19-ADC. В этих случаях введение ибрутиниба, как правило, продолжается до 1 года после завершения лечения CD19-ADC.

В тех случаях, когда субъект достигает SD или PR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и ибрутиниба, субъекту может быть введен дополнительный CD19-ADC. В этих случаях введение ибрутиниба, как правило, продолжается после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и ибрутиниба. Если субъект не достиг CR в течение 3 месяцев после завершения первоначального лечения CD19-ADC, субъекту может быть введен дополнительный CD19-ADC.

Дополнительный CD19-ADC может быть введен в схеме дозирования, состоящей из двух циклов лечения Q3W. Предпочтительно доза, вводимая в каждом из двух циклов лечения, является одинаковой. Согласно другому варианту вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу; иными словами, схема дозирования может представлять собой схему с уменьшением дозы, определенную в настоящей заявке. Как правило, дополнительный CD19-ADC вводят в комбинации с лечением ибрутинибом.

Ибрутиниб может быть введен в схеме дозирования QD (одна доза в сутки); иными словами, ибрутиниб может быть введен один раз в сутки. Предпочтительно вводимая доза ибрутиниба составляет от приблизительно 550 до 570 мг/сутки, например, приблизительно 560 мг/сутки. Уменьшенные суточные дозы составляют приблизительно 420 мг/сутки и приблизительно 280 мг/сутки; уменьшенные дозы могут быть введены, если, например, субъект проявляет токсичность, связанную с лечением.

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с ибрутинибом, субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирован рак, такой как неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

(DLBCL) или лимфома из клеток мантийной зоны (MCL).

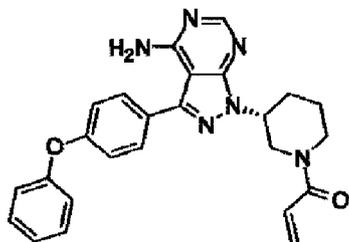
Ибрутиниб (имбрувика):

(i) № CAS→936563-96-1 (см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Уникальный идентификатор ингредиента (UNII)→1X70OSD4VX (см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iii) Название по IUPAC→1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил] пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он

(iv) Структура→



Комбинация с дурвалумабом

Предусмотрено введение CD19-ADC в комбинации с дурвалумабом, в частности, в вариантах реализации, в которых пролиферативное нарушение представляет собой лимфому.

Дурвалумаб может быть введен субъекту до, одновременно или после CD19-ADC. Предпочтительно CD19-ADC и дурвалумаб вводят одновременно; иными словами, CD19-ADC и дурвалумаб вводят как часть одного и того же цикла лечения. В некоторых случаях CD19-ADC и дурвалумаб не вводят в один и тот же день цикла лечения. Например, в некоторых случаях CD19-ADC вводят в 1 день цикла лечения, а дурвалумаб вводят на 8 день цикла лечения.

При введении в комбинации с дурвалумабом CD19-ADC предпочтительно вводят в схеме дозирования, состоящей из двух циклов лечения Q3W. Предпочтительно доза CD19-ADC, вводимая в каждом из двух циклов лечения, является одинаковой. Согласно другому варианту вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу; иными словами, схема дозирования может представлять собой схему с уменьшением дозы, определенную в настоящей заявке.

При введении в комбинации с CD19-ADC дурвалумаб предпочтительно вводят в схеме дозирования Q3W. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вводимая доза дурвалумаба составляет от приблизительно 1400 до 1600 мг. Вводимая доза дурвалумаба предпочтительно составляет 1500 мг.

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с дурвалумабом, начальная доза составляет приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения при введении в комбинации с дурвалумабом начальная доза CD19-ADC может составлять от приблизительно 140 до 160 мкг/кг.

В некоторых случаях CD19-ADC и дурвалумаб вводят последовательно. Например, в некоторых случаях введение дурвалумаба начинают после завершения лечения CD19-ADC.

В некоторых случаях введение дурвалумаба прекращают по завершении лечения CD19-ADC. Однако, как правило, введение дурвалумаба продолжается после завершения лечения CD19-ADC. В некоторых случаях введение дурвалумаба продолжается до 1 года после завершения лечения CD19-ADC.

При введении после завершения лечения CD19-ADC дурвалумаб предпочтительно вводят в схеме дозирования Q4W. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вводимая доза дурвалумаба составляет от приблизительно 1400 до 1600 мг. Вводимая доза дурвалумаба предпочтительно составляет 1500 мг.

В тех случаях, когда субъект достигает CR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и дурвалумаба, как правило, субъекту не вводят дополнительный CD19-ADC. В этих случаях введение дурвалумаба, как правило, продолжается до 1 года после завершения лечения CD19-ADC.

В тех случаях, когда субъект достигает SD или PR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и дурвалумаба, субъекту может быть введен дополнительный CD19-ADC. В этих случаях введение дурвалумаба, как правило, продолжается после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и дурвалумаба. Если субъект не достиг CR в течение 3 месяцев после завершения первоначального лечения CD19-ADC, субъекту может быть введен дополнительный CD19-ADC.

Дополнительный CD19-ADC может быть введен в схеме дозирования, состоящей из двух циклов лечения Q3W. Предпочтительно доза, вводимая в каждом из двух циклов лечения, является одинаковой. Согласно другому варианту вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу; иными словами, схема дозирования может представлять собой схему с уменьшением дозы, определенную в настоящей заявке. Как правило, дополнительный CD19-ADC вводят в комбинации с лечением дурвалумабом.

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с дурвалумабом, субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвижен риску развития, или у него диагностирован

рак, такой как неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL) или фолликулярная лимфома (FL).

Дурвалумаб/MEDI4736:

(i) № CAS→1428935-60-7 (см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Уникальный идентификатор ингредиента (UNII)→28X28X9OKV (см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iii) последовательность VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQD  
GSEKYYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYW  
GQGTLVTVSS

(iv) последовательность VL

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAT  
GIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYGSLLPWTFGQGTKVEIK

Комбинация с ритуксимабом

Предусмотрено введение CD19-ADC в комбинации с ритуксимабом, в частности, в вариантах реализации, в которых пролиферативное нарушение представляет собой лимфому.

Ритуксимаб может быть введен субъекту до, одновременно или после CD19-ADC. Предпочтительно CD19-ADC и ритуксимаб вводят одновременно. Например, в некоторых случаях введение ритуксимаба и CD19-ADC начинают в 1 день 1 цикла лечения описанной схемы дозирования CD19-ADC.

В некоторых случаях CD19-ADC и ритуксимаб вводят последовательно. Например, в некоторых случаях введение ритуксимаба начинают после завершения лечения CD19-ADC.

Ритуксимаб может быть введен в схеме дозирования Q3W. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вводимая доза ритуксимаба составляет от 325 до 425 мг/м<sup>2</sup>. Предпочтительно вводимая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м<sup>2</sup>.

Предпочтительно в тех случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с ритуксимабом, начальная доза составляет приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения при введении в комбинации с ритуксимабом начальная доза CD19-ADC может составлять от приблизительно 140 до 160 мкг/кг.

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с ритуксимабом, субъект имеет или имеет подозрение не, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирован рак, такой как неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL).

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с ритуксимабом, субъект может проходить или мог пройти лечение ритуксимабом. В некоторых случаях индивидуум может быть рефрактерным к лечению (или дальнейшему лечению) ритуксимабом. В вариантах реализации, в которых индивидуум проходит или прошел лечение ритуксимабом, ADC к CD19 может быть введен в комбинации с ритуксимабом или без непрерывного введения ритуксимаба.

Ритуксимаб:

i) № CAS→174722-31-7 (см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Ссылка Drugbank→DB00073 (см. <https://www.drugbank.ca/>)

(iii) Уникальный идентификатор ингредиента (UNII)→4F4X42SYQ6 (см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iv) Последовательность тяжелой цепи:

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPG  
NGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWV  
GAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG  
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTC  
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG  
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Последовательность легкой цепи:

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGV  
 PVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP  
 PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSST  
 LTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Комбинация с цитарабином

Предусмотрено введение CD19-ADC в комбинации с цитарабином, в частности, в вариантах реализации, в которых пролиферативное нарушение представляет собой лимфому.

Цитарабин может быть введен субъекту до, одновременно или после CD19-ADC. Предпочтительно CD19-ADC и цитарабин вводят одновременно.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения CD19-ADC вводят в схеме Q3W, предпочтительно во 2 день цикла лечения. Предпочтительно CD19-ADC вводят в начальной дозе в течение 2 циклов лечения и в уменьшенных дозах, составляющих 50% от начальной дозы, в последующих циклах. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет от приблизительно 70 до 80 мкг/кг. Предпочтительно начальная доза составляет приблизительно 150 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет приблизительно 75 мкг/кг.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения цитарабин вводят в схеме Q3W, предпочтительно в виде 5 частичных доз, распределенных по одной частичной дозе на день, с 1 по 5 день каждого цикла. Предпочтительно цитарабин вводят в виде 5 равных частичных доз. Частичная доза может составлять приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 300 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 400 мг/м<sup>2</sup>.

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с цитарабином, субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирован рак, такой как неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL).

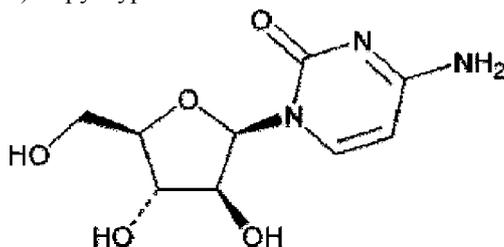
Цитарабин:

(i) № CAS→147-94-4 (см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Уникальный идентификатор ингредиента (UNII)→04079A1RDZ (см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iii) Название по IUPAC: 4-амино-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он

(iv) Структура→



Комбинация с цитарабином и ритуксимабом

Предусмотрено введение CD19-ADC в комбинации с цитарабином и ритуксимабом, в частности, в вариантах реализации, в которых пролиферативное нарушение представляет собой лимфому.

Цитарабин и ритуксимаб могут быть введены субъекту до, одновременно или после CD19-ADC. Предпочтительно CD19-ADC, цитарабин и ритуксимаб вводят одновременно. Например, в некоторых случаях введение цитарабина, ритуксимаба и CD19-ADC начинают в 1 день 1 цикла лечения описанной схемы дозирования CD19-ADC.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения ритуксимаб вводят в схеме Q3W, предпочтительно в 1 день цикла лечения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вводимая доза ритуксимаба составляет от 325 до 425 мг/м<sup>2</sup>. Предпочтительно вводимая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м<sup>2</sup>.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения CD19-ADC вводят в схеме Q3W, предпочтительно во 2 день цикла лечения. Предпочтительно CD19-ADC вводят в начальной дозе в течение 2 циклов лечения и в уменьшенной дозе, составляющей 50% от начальной дозы, в последующих циклах. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет от приблизительно 70 до 80 мкг/кг. Предпочтительно начальная доза составляет приблизительно 150 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет приблизительно 75 мкг/кг.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения цитарабин вводят в схеме Q3W, предпочтительно в виде 5 частичных доз, распределенных по одной частичной дозе на день, с 1 по 5 день каждого цикла. Предпочтительно цитарабин вводят в виде 5 равных частичных доз. Частичная доза может составлять приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 300 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 400 мг/м<sup>2</sup>.

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с ритуксимабом и цитарабином, субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирован рак, такой как неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL).

В некоторых случаях, когда CD19-ADC вводят в комбинации с цитарабином и ритуксимабом, субъект может проходить или прошел лечение ритуксимабом. В некоторых случаях индивидуум может быть рефрактерным к лечению (или дальнейшему лечению) ритуксимабом. В вариантах реализации, в которых индивидуум проходит или прошел лечение ритуксимабом, ADC к CD19 может быть введен в комбинации с ритуксимабом или без непрерывного введения ритуксимаба.

Конкретно предусмотрены варианты реализации, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с диуретиком, таким как спиронолактон. Диуретик может быть введен субъектам, получающим CD19-ADC, которые проявляют повышение массы тела, отек или плевральный выпот.

Конкретно предусмотрены варианты реализации, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с интраклеточным лекарственным средством для профилактики ЦНС.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением и для применения в соответствии с настоящим изобретением могут содержать, в дополнение к активному ингредиенту, т.е. соединению-конъюгату, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны создавать помехи для эффективности активного ингредиента. Точный характер носителя или другого материала будет зависеть от пути введения, который может быть пероральным или с помощью инъекции, например, кожной, подкожной или внутривенной.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме таблетки, капсулы, порошка или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, нефтяные, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Может быть включен физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Капсула может содержать твердый носитель, такой как желатин.

Для внутривенной, кожной или подкожной инъекции или инъекции в место поражения активный ингредиент будет в форме парентерально приемлемого водного раствора, который не содержит пирогены и имеет подходящий pH, изотоничность и стабильность. Специалисты с соответствующими навыками в данной области техники способны приготовить подходящие растворы, применяя, например, изотонические носители, такие как инъекция хлорида натрия, инъекция раствора Рингера, инъекция раствора Рингера с лактозой. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

#### Дозировка

Специалист в данной области техники поймет, что подходящие дозировки ADC и композиций, содержащих эти активные элементы, могут варьироваться у разных субъектов. Определение оптимальной дозировки обычно будет включать компенсацию уровня терапевтической пользы с любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая, но не ограничиваясь ими, активность конкретного соединения, путь введения, время введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации, степень тяжести состояния, а также вид, пол, возраст, массу, состояние, общее состояние здоровья и анамнез субъекта. Количество соединения и путь его введения будут, в конечном счете, оставлены на усмотрение врача, ветеринара или клинициста, несмотря на то, что обычно дозировка будет выбрана для достижения локальных концентраций в месте действия, которые позволяют достичь целевого эффекта, не вызывая существенных опасных или вредных побочных эффектов.

В определенных аспектах дозировку ADC определяют на основании экспрессии CD19 в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии CD19 в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза ADC. Например, высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на то, что подходящей будет более высокая доза ADC. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к ADC. Например, введение ADC в сочетании с химиотерапевтическим агентом. Высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на более интенсивную терапию.

В целом, подходящая доза каждого активного соединения находится в диапазоне от приблизительно-

но 100 нг до приблизительно 25 мг (более типично от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. Если активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или тому подобное, вводимое количество рассчитывают на основании исходного соединения, и, таким образом, фактическая масса, которая должна быть применена, пропорционально увеличивается.

В некоторых ситуациях нормирование дозировки на основании параметров размера тела, таких как площадь поверхности тела (BSA), позволяет лучше учесть изменчивость фармакокинетики ADC между субъектами, такую как скорость клиренса, чем нормирование на основании массы тела. В этих ситуациях расчет уровней дозировки с применением параметров размера тела обеспечивает более точное дозирование.

Соответственно, в некоторых аспектах дозу ADC, вводимую субъекту, нормируют к размеру тела субъекта (т. е. не к массе тела субъекта). В некоторых случаях дозу ADC, вводимую субъекту, нормируют к площади поверхности тела субъекта (BSA). Предпочтительно, дозировку ADC нормируют к BSA с применением формулы Дюбуа (раскрытой, например, в *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 33, Issue 6, 1 June 2003, Pages 309-313, <https://doi.org/10.1093/jco/hyg062>).

#### Антитела

В настоящей заявке термин "антитело" используется в самом широком смысле и конкретно включает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), интактные антитела (также описанные как "полноразмерные" антитела) и фрагменты антител, при условии, что они проявляют целевую биологическую активность, например, способность связывать первый белок-мишень (Miller et al. (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышинными, человеческими, гуманизированными, химерными или происходящими из других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь и верблюд.

Антитело представляет собой белок, вырабатываемый иммунной системой, который способен распознавать и связываться с конкретным антигеном. (Janeway, C, Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5 изд., Garland Publishing, New York). Антиген-мишень обычно имеет множество сайтов связывания, также называемых эпитопами, распознаваемых областями, определяющими комплементарность (CDR), на множестве антител. Каждое антитело, которое специфично связывается с отличающимся эпитопом, имеет отличающуюся структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело может содержать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, т. е. молекулу, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывает антиген мишени, представляющей интерес, или его часть, причем такие мишени включают, но не ограничиваются ими, раковую клетку или клетки, которые вырабатывают аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса или аллотипа (например, человеческий G1m1, G1m2, G1m3, не-G1m1 [т.е. любой аллотип, кроме G1m1], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 и Km3) молекулы иммуноглобулина. Иммуноглобулины могут происходить из любых видов, включая человека, мышь или кролика.

"Фрагменты антитела" содержат часть полноразмерного антитела, обычно его антигенсвязывающую или переменную область. Примеры фрагментов антитела включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и scFv; диатела; линейные антитела; фрагменты, вырабатываемые библиотекой экспрессии Fab, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR (область, определяющая комплементарность) и эпитопсвязывающие фрагменты любого из вышеуказанных, которые иммуноспецифически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, одноцепочечные молекулы антител; и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

В настоящей заявке термин "моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными и направлены против одного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В дополнение к их специфичности преимущество моноклональных антител заключается в том, что их можно синтезировать без загрязнения другими антителами. Обстоятельство "моноклональный" указывает на характеристику антитела, как полученного из по существу гомогенной популяции антител, и оно не должно быть истолковано как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены методом гибридомы, впервые описанным Kohler et al. (1975) *Nature* 256:495, или могут быть получены методами рекомбинантной ДНК (см. US 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с применением методик, описанных в Clackson et al. (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et

al. (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597, или из трансгенных мышей, несущих полностью человеческую иммуноглобулиновую систему (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459).

Моноклональные антитела в настоящей заявке конкретно включают "химерные" антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепей идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих из конкретного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи(ей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих из другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют целевую биологическую активность (US 4816567; и Morrison et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855). Химерные антитела включают "приматизированные" антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности переменного домена, происходящие из примата, отличного от человека (например, обезьяны Старого света или человекообразной обезьяны), и последовательности константных областей человека.

В настоящей заявке "интактное антитело" представляет собой антитело, содержащее домены VL и VH, а также константный домен легкой цепи (CL) и константные домены тяжелой цепи, CH1, CH2 и CH3. Константные домены могут представлять собой константные домены с нативной последовательностью (например, константные домены человека с нативной последовательностью) или с вариантом их аминокислотной последовательности. Интактное антитело может иметь одну или более "эффекторных функций", которые относятся к тем видам биологической активности, которые связаны с областью Fc (областью Fc с нативной последовательностью или областью Fc с вариантом аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание с рецептором Fc; антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ); фагоцитоз; и подавление рецепторов клеточной поверхности, таких как В-клеточный рецептор и BCR.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей интактные антитела можно отнести к различным "классам". Существует пять основных классов интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть далее разделены на "подклассы" (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, называются  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  и  $\mu$ , соответственно. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны

#### **Краткое описание чертежей**

Далее будут обсуждаться варианты реализации и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего изобретения, со ссылкой на прилагаемые фигуры, на которых:

- фиг. 1. Последовательности;
- фиг. 2. Подкожная модель Ramos-e222 - ксенотрансплантат у мышей;
- фиг. 3. Модель инокуляции опухолевых клеток NALM-6 - ксенотрансплантат у мышей;
- фиг. 4. Концентрации общего антитела и ADC $\times$ 19 в зависимости от времени, представленные для пациента и дозы (1 цикл).

Настоящее изобретение включает комбинацию описанных случаев и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или явным образом исключена.

Заголовки разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описанный предмет изобретения.

Случаи и варианты реализации настоящего изобретения будут далее проиллюстрированы с помощью примера со ссылкой на прилагаемые чертежи. Другие случаи и варианты реализации будут понятны для специалистов в данной области техники. Все документы, упомянутые в тексте, включены в настоящую заявку посредством ссылки.

По всему тексту описания, включая формулу изобретения, которая следует далее, если контекст не требует иного, следует понимать, что слово "содержат" и варианты, такие как "содержит" и "содержащий" подразумевают включение указанного целого числа или этапа или группы целых чисел или этапов, но не исключение любого другого целого числа или этапа или группы целых чисел или этапов.

Следует отметить, что в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число определяемых объектов, если контекст явно не предписывает иное. Диапазоны могут быть выражены в настоящей заявке как от "приблизительно" одного конкретного значения и/или до "приблизительно" другого конкретного значения. При выражении такого диапазона другой вариант реализации включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогичным образом, если значения выражены в виде аппроксимаций с применением предшествующего "приблизительно", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант реализации.

#### **Некоторые варианты реализации**

Лимфома

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения пролиферативного заболевания у

субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC, при этом указанный CD19-ADC вводят субъекту в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 120 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой и увеличенной длительностью цикла.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой и увеличенной длительностью цикла.

В некоторых предпочтительных случаях схема дозирования включает дозирование от приблизительно 140 до 160 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе от приблизительно 70 до 80 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой.

В некоторых особенно предпочтительных случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 75 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 200 мкг/кг каждые 6 недель в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 200 мкг/кг каждые 6 недель в течение 1 цикла, а затем продолжение лечения вторым и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 1 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после первого цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 45 мкг/кг каждые 3 недели до 4 циклов лечения, а затем продолжение лечения каждые 3 недели при уменьшенной дозе приблизительно 30 мкг/кг или приблизительно 20 мкг/кг (например, от 20 до 30 мкг/кг). В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в 1 цикле лечения перед уменьшением дозы. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в течение 2 циклов лечения перед уменьшением дозы. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в течение 3 циклов лечения перед уменьшением дозы. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят в течение 4 циклов лечения перед уменьшением дозы.

Предпочтительно CD19-ADC вводят в виде однократной дозы в 1 день каждого цикла, если не указано иное.

Предпочтительно CD19-ADC представляет собой ADC $\times$ 19, описанный в настоящей заявке.

Предпочтительно пролиферативное заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеточной линии (В-НХЛ), такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), микроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Беркитта и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL). Заболевание может быть рецидивирующим или рефрактерным.

Предпочтительно субъект представляет собой человека.

Предпочтительно CD19-ADC вводят в комбинации с дексаметазоном, как описано в настоящей заявке.

Комбинация с ибрутинибом

Согласно вариантам реализации, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с ибрутинибом, CD19-ADC предпочтительно вводят в схеме дозирования, состоящей из двух равных циклов лечения Q3W.

Предпочтительно начальная доза CD19-ADC составляет приблизительно 60 мкг/кг, приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг.

Ибрутиниб предпочтительно вводят одновременно с CD19-ADC в схеме QD. Доза ибрутиниба предпочтительно составляет приблизительно 560 мг/сутки.

Предпочтительно введение ибрутиниба продолжается после завершения лечения CD19-ADC.

В тех случаях, когда субъект достигает CR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и ибрутиниба, предпочтительно субъекту не вводят дополнительный CD19-ADC.

В тех случаях, когда субъект достигает SD или PR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и ибрутиниба, предпочтительно введение ибрутиниба продолжается после завершения лечения CD19-ADC. Если субъект не достиг CR в течение 3 месяцев после завершения первоначального лечения CD19-ADC, предпочтительно субъекту вводят дополнительный CD19-ADC.

Предпочтительно дополнительный CD19-ADC вводят в схеме дозирования, состоящей из двух равных циклов лечения Q3W, в комбинации с ибрутинибом, как описано выше.

#### Комбинация с дурвалумабом

Согласно вариантам реализации, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с дурвалумабом, CD19-ADC предпочтительно вводят в схеме дозирования, состоящей из двух равных циклов лечения Q3W.

Предпочтительно начальная доза CD19-ADC составляет приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг.

Дурвалумаб предпочтительно вводят одновременно с CD19-ADC в схеме Q3W. Доза дурвалумаба предпочтительно составляет приблизительно 1500 мг.

При одновременном введении в схеме Q3W предпочтительно CD19-ADC вводят в 1 день цикла Q3W, а дурвалумаб вводят на 8 день цикла Q3W.

Предпочтительно введение дурвалумаба продолжается после завершения лечения CD19-ADC. При введении после завершения лечения CD19-ADC дурвалумаб предпочтительно вводят в схеме дозирования Q4W. Вводимая доза дурвалумаба предпочтительно составляет приблизительно 1500 мг.

В тех случаях, когда субъект достигает CR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и дурвалумаба, предпочтительно субъекту не вводят дополнительный CD19-ADC.

В тех случаях, когда субъект достигает SD или PR после первоначального лечения комбинацией CD19-ADC и дурвалумаба, предпочтительно введение дурвалумаба продолжается после завершения лечения CD19-ADC. Если субъект не достиг CR в течение 3 месяцев после завершения первоначального лечения CD19-ADC, предпочтительно субъекту вводят дополнительный CD19-ADC.

Предпочтительно дополнительный CD19-ADC вводят в схеме дозирования, состоящей из двух равных циклов лечения Q3W в комбинации с дурвалумабом, как описано выше.

#### Комбинация с ритуксимабом

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с ритуксимабом, CD19-ADC вводят в схеме дозирования, включающей дозирование от приблизительно 140 до 160 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе от приблизительно 70 до 80 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с ритуксимабом, CD19-ADC предпочтительно вводят в схеме дозирования, включающей дозирование приблизительно 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 75 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.

Ритуксимаб предпочтительно вводят одновременно с CD19-ADC в схеме Q3W; например, оба в 1 день каждого цикла лечения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения доза ритуксимаба составляет от приблизительно 325 до 425 мг/м<sup>2</sup>. Доза ритуксимаба предпочтительно составляет приблизительно 375 мг/м<sup>2</sup>.

#### Комбинация с цитарабином

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с цитарабином, CD19-ADC вводят в схеме дозирования, включающей дозирование от приблизительно 140 до 160 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе от приблизительно 70 до 80 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с цитарабином, CD19-ADC предпочтительно вводят в схеме дозирования, включающей дозирование приблизительно 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 75 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.

Предпочтительно CD19-ADC вводят во 2 день каждого цикла лечения Q3W.

Цитарабин предпочтительно вводят одновременно с CD19-ADC в схеме Q3W. Предпочтительно цитарабин вводят в виде 5 равных частичных доз, распределенных по одной частичной дозе на день, с 1 по 5 день каждого цикла. Уровень частичной дозы может составлять приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 300 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 400 мг/м<sup>2</sup> на частичную дозу.

#### Комбинация с цитарабином и ритуксимабом

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с цитарабином и ритуксимабом, CD19-ADC вводят в схеме дозирования, включающей дозирование от приблизительно 140 до 160 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продол-

жение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе от приблизительно 70 до 80 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения, в которых CD19-ADC вводят в комбинации с цитарабином и ритуксимабом, CD19-ADC предпочтительно вводят в схеме дозирования, включающей дозирование приблизительно 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 75 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.

Предпочтительно CD19-ADC вводят во 2 день каждого цикла лечения Q3W.

Ритуксимаб предпочтительно вводят одновременно с CD19-ADC в схеме Q3W. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения доза ритуксимаба составляет от приблизительно 325 до 425 мг/м<sup>2</sup>. Доза ритуксимаба предпочтительно составляет приблизительно 375 мг/м<sup>2</sup>.

Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1 день каждого цикла лечения Q3W.

Цитарабин предпочтительно вводят одновременно с CD19-ADC в схеме Q3W. Предпочтительно цитарабин вводят в виде 5 равных частичных доз, распределенных по одной частичной дозе на день, с 1 по 5 день каждого цикла. Уровень частичной дозы может составлять приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 300 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 400 мг/м<sup>2</sup> на частичную дозу.

Лейкоз

Конкретно предусмотрены схемы фракционированного дозирования, в которых частичную дозу вводят субъекту один раз в неделю. Например, в 1, 8 и 15 дни 21-дневного (3-недельного) цикла лечения.

Предпочтительно каждая частичная доза имеет одинаковый размер, т. е. каждая частичная доза доставляет субъекту одинаковое количество CD19-ADC.

Предпочтительно каждая частичная доза составляет от 40 до 60 мкг/кг, например, от 45 до 55 мкг/кг. В особенно предпочтительных случаях каждая частичная доза составляет 50 мкг/кг.

Предпочтительно CD19-ADC представляет собой ADC $\times$ 19, описанный в настоящей заявке.

Предпочтительно субъект представляет собой человека.

Предпочтительно пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз, такой как лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ). Заболевание может быть рецидивирующим или рефрактерным.

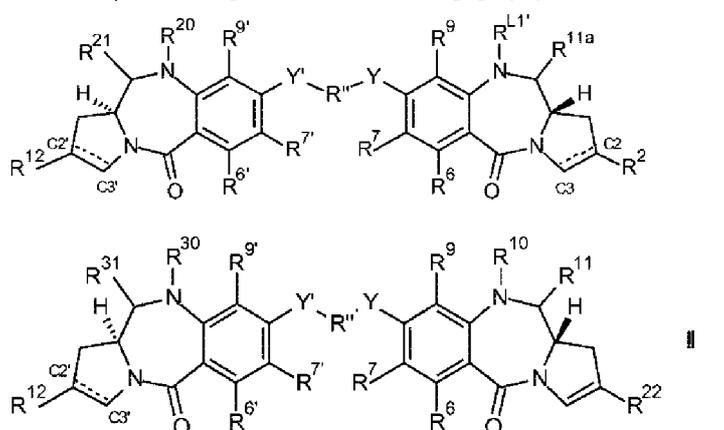
Применение этого типа схемы фракционированного дозирования для лечения разных видов гематологического рака, такого как ОЛЛ, представляет собой варианты реализации, представляющие особый интерес. Предпочтительно ОЛЛ представляет собой CD19<sup>+</sup> и может относиться к рецидивирующему или рефрактерному типам.

Предпочтительно CD19-ADC вводят в комбинации с дексаметазоном, как описано в настоящей заявке.

### Изложение сущности изобретения

Лимфома

1. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC, при этом указанный CD19-ADC содержит конъюгат формулы L-(D<sup>L</sup>)<sub>p</sub>, где D<sup>L</sup> представляет собой формулу I или II:



в которых:

L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD19;

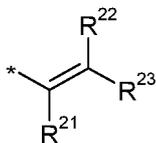
если между C2' и C3' присутствует двойная связь, R<sup>12</sup> выбран из группы, состоящей из:

(ia) C<sub>5-10</sub> арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными-

ми из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> гетероциклил и бис-окси-C<sub>1-3</sub> алкилен;

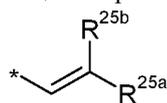
(ib) C<sub>1-5</sub> насыщенного алифатического алкила;

(ic) C<sub>3-6</sub> насыщенного циклоалкила;



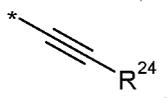
(id)

где каждый из R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, C<sub>2-3</sub> алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R<sup>12</sup> составляет не более 5;



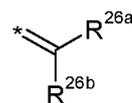
(ie)

где один из R<sup>25a</sup> и R<sup>25b</sup> представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



(if)

где R<sup>24</sup> выбран из: H; C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила; C<sub>2-3</sub> алкенила; C<sub>2-3</sub> алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;



если между C2' и C3' присутствует одинарная связь, R<sup>12</sup> представляет собой где R<sup>26a</sup> и R<sup>26b</sup> независимо выбраны из H, F, C<sub>1-4</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C<sub>1-4</sub> алкиламида и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира; или, если один из R<sup>26a</sup> и R<sup>26b</sup> представляет собой H, другой выбран из нитрила и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира;

R<sup>6</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', нитро, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C<sub>1-12</sub> алкильных, C<sub>3-20</sub> гетероциклических и C<sub>5-20</sub> арильных групп;

R<sup>7</sup> выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NHRR', нитро, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

R'' представляет собой C<sub>3-12</sub> алкиленовую группу, цепь которой может прерываться одним или более гетероатомами, например, O, S, NR<sup>N2</sup> (где R<sup>N2</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub> алкил), и/или ароматическими кольцами, например, бензолом или пиридином;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> выбраны из тех же групп, как и R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup>, соответственно;

Формула I

R<sup>L1</sup> представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R<sup>11a</sup> выбран из OH, OR<sup>A</sup>, где R<sup>A</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, и SO<sub>z</sub>M, где z представляет собой 2 или 3, а M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R<sup>20</sup> выбран из H и R<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой кэпирующую группу;

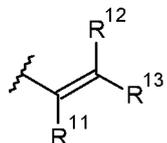
R<sup>21</sup> выбран из OH, OR<sup>A</sup> и SO<sub>z</sub>M;

если между C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub> присутствует двойная связь, R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

(ia) C<sub>5-10</sub> арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> гетероциклил и бис-окси-C<sub>1-3</sub> алкилен;

(ib) C<sub>1-5</sub> насыщенного алифатического алкила;

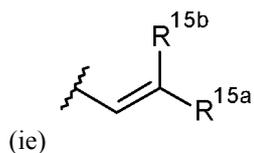
(ic) C<sub>3-6</sub> насыщенного циклоалкила;



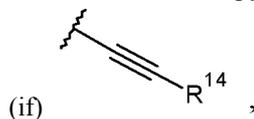
(id)

где каждый из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, C<sub>2-3</sub>

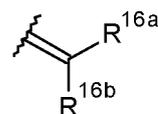
алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе  $R^2$  составляет не более 5;



где один из  $R^{15a}$  и  $R^{15b}$  представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



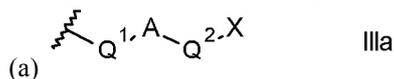
где  $R^{14}$  выбран из: H;  $C_{1-3}$  насыщенного алкила;  $C_{2-3}$  алкенила;  $C_{2-3}$  алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;



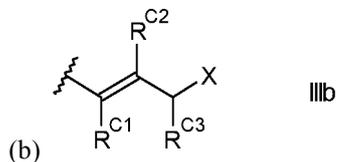
если между C2 и C3 присутствует одинарная связь,  $R^2$  представляет собой где  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбраны из H, F,  $C_{1-4}$  насыщенного алкила,  $C_{2-3}$  алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из  $C_{1-4}$  алкиламида и  $C_{1-4}$  алкилового сложного эфира; или, если один из  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  представляет собой H, другой выбран из нитрила и  $C_{1-4}$  алкилового сложного эфира;

Формула II

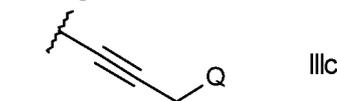
$R^{22}$  представляет собой формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



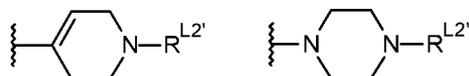
в которой A представляет собой  $C_{5-7}$  арильную группу, и либо (i)  $Q^1$  представляет собой одинарную связь, а  $Q^2$  выбран из одинарной связи и  $-Z-(CH_2)_n-$ , где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, а n составляет от 1 до 3; либо (ii)  $Q^1$  представляет собой  $-CH=CH-$ , а  $Q^2$  представляет собой одинарную связь;



в которой:  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$  и  $R^{C3}$  независимо выбраны из H и незамещенного  $C_{1-2}$  алкила;



в которой Q выбран из  $O-R^{L2}$ ,  $S-R^{L2}$  и  $NR^N-R^{L2'}$ , и  $R^N$  выбран из H, метила и этила; X выбран из группы, включающей:  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$ ,  $CO_2-R^{L2'}$ ,  $CO-R^{L2'}$ ,  $NH-C(=O)-R^{L2'}$ ,  $NHNH-R^{L2'}$ ,



$CONHNH-R^{L2'}$ ,  $NR^N-R^{L2'}$ , при этом  $R^N$  выбран из группы, включающей H и  $C_{1-4}$  алкил;

$R^{L2'}$  представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

$R^{10}$  и  $R^{11}$  либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

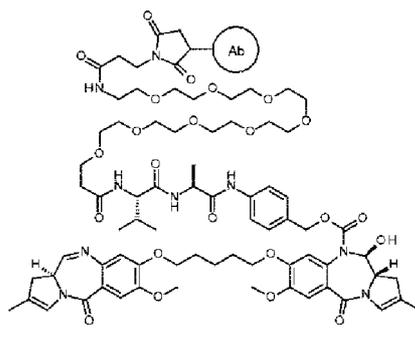
$R^{10}$  представляет собой H, а  $R^{11}$  выбран из OH,  $OR^A$  и  $SO_2M$ ;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

$R^{30}$  представляет собой H, а  $R^{31}$  выбран из OH,  $OR^A$  и  $SO_2M$ .

2. Способ по п.1, в котором указанный CD19-ADC вводят субъекту в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

3. Способ по любому из пп.1 или 2, в котором указанный CD19-ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD19, а DAR составляет от 1 до 8.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором Ab содержит домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 8.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором Ab содержит тяжелую цепь, имеющую последовательности SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, имеющую последовательности SEQ ID NO: 14.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором указанный CD19-ADC представляет собой ADC $\times$ 19.

7. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную начальную дозу CD19-ADC уменьшают не более двух раз в течение указанной схемы дозирования.

8. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную начальную дозу CD19-ADC уменьшают не более одного раза в течение указанной схемы дозирования.

9. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после первого цикла лечения.

10. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после второго цикла лечения.

11. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после третьего цикла лечения.

12. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после четвертого цикла лечения.

13. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную дозу уменьшают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

14. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет от 40 до 50 мкг/кг, например, приблизительно 45 мкг/кг.

15. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 60 мкг/кг.

16. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг.

17. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 90 мкг/кг.

18. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет приблизительно 90 мкг/кг.

19. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг.

20. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет приблизительно 120 мкг/кг.

21. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг.

22. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг, например, 150 мкг/кг.

23. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 200 мкг/кг.

24. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная начальная доза составляет приблизительно 200 мкг/кг.

25. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 50% от указанной начальной дозы.

26. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг.

27. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от приблизительно 70 до 80 мкг/кг, при этом необязательно указанная уменьшенная доза составляет 75 мкг/кг.

28. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от 15 до 35 мкг/кг, например, приблизительно 20 мкг/кг или приблизительно 30 мкг/кг.

29. Способ по любому предыдущему пункту, в котором каждый цикл лечения имеет одинаковую длительность.

30. Способ по п.29, в котором каждый цикл лечения составляет 3 недели.

31. Способ по п.29, в котором каждый цикл лечения составляет 6 недель.

32. Способ по п.31, в котором приблизительно 200 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение двух 6-недельных циклов лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 2 цикла.

33. Способ по п.31, в котором приблизительно 200 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение одного 6-недельного цикла лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 1 цикла.

34. Способ по п.30, в котором от приблизительно 140 до 160 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем от 70 до 80 мкг/кг в последующих 3-недельных циклах, начиная через 3 недели после введения 2 цикла;

при этом необязательно приблизительно 150 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем 75 мкг/кг в последующих 3-недельных циклах, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.

35. Способ по любому из пп.1-27, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают не более двух раз в течение указанной схемы дозирования.

36. Способ по любому из пп.1-27 или п.31, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение указанной схемы дозирования.

37. Способ по любому из пп.1-27 или 35-36, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают после первого цикла лечения.

38. Способ по любому из пп.1-27 или 35-37, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают после второго цикла лечения.

39. Способ по любому из пп.1-27 или 35-38, в котором указанную длительность цикла увеличивают, только если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

40. Способ по любому из пп.1-27 или 35-39, в котором "1 день" первого цикла лечения увеличенной длительности отсрочен так, что время, прошедшее между "1 днем" последнего более короткого цикла лечения и "1 днем" указанного первого цикла лечения увеличенной длительности равно по длительности указанному увеличенному циклу лечения.

41. Способ по любому из пп.1-27 или 35-40, в котором указанная начальная длительность составляет 3 недели.

42. Способ по любому из пп.1-27 или 35-41, в котором указанная увеличенная длительность составляет 6 недель.

43. Способ по п.42, в котором приблизительно 150 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 2 цикла.

44. Способ по п.42, в котором приблизительно 120 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 2 цикла.

45. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный CD19-ADC вводят в виде однократной дозы.

46. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную дозу CD19-ADC вводят в 1 день цикла лечения.

47. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание характеризуется присутствием новообразования, содержащего CD19<sup>+</sup> клетки.

48. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание диагностировано у указанного субъекта до начала лечения указанным CD19-ADC.

49. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеточной линии (В-НХЛ).

50. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный способ включает этап отбора субъекта для лечения на основании экспрессии CD19.

51. Способ по п.50, в котором субъекта отбирают, если по меньшей мере 5% клеток новообразования экспрессируют CD19.

52. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), микроглобулинемию Вальденстрема, лимфому Беркитта и В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL), и лейкозы, такие как лейкоз ворсистых клеток

(HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph<sup>-</sup> ОЛЛ).

53. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеточной линии (В-НХЛ).

54. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание является резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

55. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный субъект представляет собой человека.

56. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный CD19-ADC вводят внутривенно.

57. Способ по любому предыдущему пункту, также включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с указанным CD19-ADC.

58. Способ по п.57, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор контрольной точки.

59. Способ по п.57, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой ибрутиниб.

60. Способ по п.59, в котором ибрутиниб вводят одновременно с указанным CD19-ADC.

61. Способ по любому из п.59 или п.60, в котором ибрутиниб вводят в схеме дозирования с дозированием один раз в сутки (QD).

62. Способ по любому из пп.59-61, в котором указанная вводимая доза ибрутиниба составляет 560 мг/сутки, 420 мг/сутки или 280 мг/сутки.

63. Способ по любому из пп.59-61, в котором указанная вводимая доза ибрутиниба составляет 560 мг/сутки.

64. Способ по любому из пп.59-63, в котором указанный CD19-ADC вводят указанному субъекту в течение двух циклов один раз каждые 3 недели (Q3W).

65. Способ по п.64, в котором указанная доза CD19-ADC, вводимая в каждом из двух 3-недельных циклов лечения, является одинаковой.

66. Способ по любому из пп.59-65, в котором указанная доза CD19-ADC составляет приблизительно 60 мкг/кг, приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг, от приблизительно 140 до 160 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг.

67. Способ по любому из пп.59-66, в котором введение ибрутиниба продолжается после завершения лечения CD19-ADC.

68. Способ по любому из пп.64-67, в котором указанный CD19-ADC вводят субъекту в течение двух дополнительных 3-недельных циклов лечения.

69. Способ по п.68, в котором указанные два дополнительных цикла лечения CD19-ADC вводят, если субъект не достиг CR в течение 3 месяцев после завершения двух первоначальных 3-недельных циклов лечения.

70. Способ по любому из пп.59-69, в котором указанный субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирована неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) или лимфома из клеток мантийной зоны (MCL).

71. Способ по п.57, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой дурвалумаб.

72. Способ по п.71, в котором дурвалумаб вводят одновременно с указанным CD19-ADC.

73. Способ по любому из пп.71 или 72, в котором дурвалумаб вводят в схеме дозирования Q3W.

74. Способ по любому из пп.71-73, в котором указанная доза дурвалумаба составляет 1500 мг.

75. Способ по любому из пп.71-74, в котором указанный CD19-ADC вводят субъекту в течение двух 3-недельных циклов лечения.

76. Способ по п.75, в котором указанная доза CD19-ADC, вводимая в каждом из двух 3-недельных циклов лечения, является одинаковой.

77. Способ по любому из пп.71-76, в котором указанная доза CD19-ADC составляет приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг, от приблизительно 140 до 160 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг.

78. Способ по любому из пп.71-77, в котором указанное введение дурвалумаба продолжается после завершения лечения CD19-ADC.

79. Способ по п.78, в котором после завершения лечения CD19-ADC дурвалумаб вводят в схеме дозирования один раз каждые 4 недели (Q4W).

80. Способ по любому из пп.75-79, в котором указанный CD19-ADC вводят субъекту в течение двух дополнительных 3-недельных циклов лечения.

81. Способ по п.80, в котором указанные два дополнительных цикла лечения CD19-ADC вводят, если субъект не достиг CR в течение 3 месяцев после завершения двух первоначальных 3-недельных циклов лечения.

82. Способ по любому из пп.59-69, в котором указанный субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирована неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL) или лимфома из клеток мантийной зоны (MCL).

83. Способ по п.57, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой ритуксимаб.

84. Способ по п.83, в котором ритуксимаб вводят одновременно с указанным CD19-ADC.

85. Способ по любому из п.83 или п.84, в котором ритуксимаб вводят в схеме дозирования Q3W.

86. Способ по любому из пп.83-85, в котором указанная вводимая доза ритуксимаба составляет от 325 до 425 мг/м<sup>2</sup>;

при этом необязательно указанная вводимая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м<sup>2</sup>.

87. Способ по любому из пп.83-86, в котором указанная доза CD19-ADC составляет приблизительно 90 мкг/кг, приблизительно 120 мкг/кг, от приблизительно 140 до 160 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг.

88. Способ по любому из пп.83-87, в котором указанный субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирована неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL).

89. Способ по п.57, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой цитарабин.

90. Способ по п.89, в котором цитарабин вводят одновременно с указанным CD19-ADC.

91. Способ по любому из пп.89 или 90, в котором указанный CD19-ADC вводят во 2 день каждого цикла лечения Q3W.

92. Способ по любому из пп.89-91, в котором цитарабин вводят в схеме дозирования Q3W.

93. Способ по п.92, в котором цитарабин вводят в виде 5 частичных доз, распределенных по одной частичной дозе на день, с 1 по 5 день каждого цикла.

94. Способ по п.93, в котором каждая частичная доза цитарабина составляет 100 мг/м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup> или 400 мг/м<sup>2</sup>.

95. Способ по любому из пп.89-94, в котором указанный субъект имеет или имеет подозрение на, или было выявлено, что он подвержен риску развития, или у него диагностирована неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL).

96. Способ по любому из пп.89-95, в котором цитарабин вводят в дополнительной комбинации с ритуксимабом по любому из пп.84-88.

97. Способ по п.57 или 58, в котором указанный химиотерапевтический агент вводят указанному субъекту до, одновременно или после указанного CD19-ADC.

98. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный CD19-ADC вводят в комбинации со стероидом.

99. Способ по п.98, в котором первую дозу стероида вводят в тот же день, как и указанный ADC.

100. Способ по п.99, в котором первую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 ч до указанного ADC.

101. Способ по любому из пп.98 или 99, в котором вторую дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

102. Способ по п.98, в котором первую дозу стероида вводят за день до указанного ADC.

103. Способ по п.102, в котором вторую дозу стероида вводят в тот же день, как и указанный ADC.

104. Способ по п.103, в котором вторую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 ч до указанного ADC.

105. Способ по любому из пп.103 или 104, в котором третью дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

106. Способ по любому из пп.98-105, в котором указанный стероид или дозы стероида вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

107. Способ по любому из пп.98-106, в котором указанный стероид вводят перорально.

108. Способ по любому из пп.98-107, в котором каждая доза стероида составляет 8 мг.

109. Способ по любому из пп.98-108, в котором каждая доза стероида составляет 16 мг.

110. Способ по любому из пп.98-109, в котором каждую дозу стероида вводят в виде двух равных частичных доз.

111. Способ по любому из пп.98-110, в котором каждая частичная доза составляет 4 мг.

112. Способ по любому из пп.96-111, в котором каждая частичная доза составляет 8 мг.

113. Способ по любому из пп.96-112, в котором указанный стероид представляет собой дексаметазон.

114. Способ по п.98, в котором 4 мг или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за день до введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, (ii) в день введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, и (iii) на следующий день после введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения.

115. Способ по п.98, в котором 4 мг или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i)

в день введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, и (ii) на следующий день после введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения.

116. Способ по любому из пп.114 и 115, в котором дексаметазон вводят в день введения указанного ADC по меньшей мере за два часа до указанного ADC.

117. Способ по любому из пп.114-115, в котором дексаметазон вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

118. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования имеет более низкую токсичность, чем схема однократного дозирования, схема дозирования, имеющая постоянный уровень дозировки и длительность цикла, при этом необязательно указанный постоянный уровень дозы и длительность цикла сравнительной схемы такие же, как и указанная начальная доза и начальная длительность указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

119. Способ по п.98, в котором частота НЯВЛ при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет не более 50% от частоты НЯВЛ в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

120. Способ по п.119, в котором частота СНЯ при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет не более 50% от частоты СНЯ в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

121. Способ по п.98, в котором частота ОДТ при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет не более 50% от частоты ОДТ в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

122. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования обладает большей эффективностью, чем схема дозирования, имеющая постоянный уровень дозировки и длительность цикла, при этом необязательно постоянный уровень дозы и длительность цикла сравнительной схемы такие же, как и указанная начальная доза и начальная длительность указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

123. Способ по п.122, в котором доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, составляет по меньшей мере 150% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

124. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование до лечения с применением указанного ADC.

125. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование после введения указанного ADC.

126. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения указанного ADC.

127. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения указанного ADC.

128. Способ по любому из пп.124-127, в котором указанное неврологическое обследование включает тесты интенсивности, чувствительности рефлексов и/или глубоких сухожильных рефлексов.

129. Способ по любому предыдущему пункту, в котором лечение с применением указанного ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если указанный субъект имеет неврологическое нарушение или испытывает неврологическую токсичность.

130. Способ по любому предыдущему пункту, в котором лечение с применением указанного ADC уменьшают или приостанавливают, если указанный субъект испытывает неврологическую токсичность 1 степени тяжести.

131. Способ по любому предыдущему пункту, в котором лечение с применением указанного ADC окончательно прекращают, если указанный субъект испытывает неврологическую токсичность 2 степени тяжести.

132. Способ по любому из пп.129-131, в котором лечение с применением указанного ADC уменьшают путем уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения, и/или путем увеличения длительности каждого последующего цикла лечения.

133. Способ отбора субъекта для лечения с помощью способа по любому из пп.1-129, причем указанный способ включает определение того, имеет ли указанный субъект или имел ли недавно неврологическое нарушение, при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имеет или недавно имел неврологическое нарушение.

134. Способ отбора субъекта для лечения с помощью способа по любому из пп.1-132, причем указанный способ включает определение того, имеет ли указанный субъект или имел ли недавно инфекцию, вызванную патогеном, который может быть ассоциирован с неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием; при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имеет или недавно имел такую инфекцию и/или связанное с иммунитетом

том заболевание.

135. Способ по любому из пп.127-134, в котором указанное неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой полирадикулопатию, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (AIDP), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис, например, восходящую потерю чувствительности и/или моторную слабость.

136. Способ по любому из пп.125-132, в котором указанное неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой синдром Гийена-Барре (GBS).

137. Способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение указанного CD19-ADC в соответствии со способом по любому предыдущему пункту.

138. Способ повышения эффективности лечения, ассоциированной с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение указанного CD19-ADC в соответствии со способом по любому предыдущему пункту.

139. Способ отбора субъекта для лечения с помощью способа по любому из пп.1-138, причем указанный способ включает отбор для лечения субъектов, у которых CD19 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

140. Способ по п.139, в котором субъектов отбирают, если по меньшей мере 5% клеток в образце ткани, представляющей интерес, экспрессируют CD19.

141. Способ по любому из пп.139 и 140, в котором указанная ткань, представляющая интерес, представляет собой лимфоидную ткань или опухолевую ткань.

142. Способ по любому из пп.139-141, в котором указанный субъект испытал ОДТ в схеме с постоянной дозой и/или постоянной длительностью цикла дозирования CD19-ADC.

143. Упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD19-ADC по любому из пп.1-5, в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что указанный CD19-ADC следует вводить в соответствии со способом по любому из пп.1-92.

144. Набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее CD19-ADC по любому из пп.1-6; и

необязательно, вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению указанного CD19-ADC в соответствии со способом по любому из пп.1-136.

145. CD19-ADC по любому из пп.1-6 для применения в способе по любому из пп.1-136.

146. Фармацевтическая композиция, содержащая CD19-ADC по любому из пп.1-6, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, для применения в способе по любому из пп.1-136.

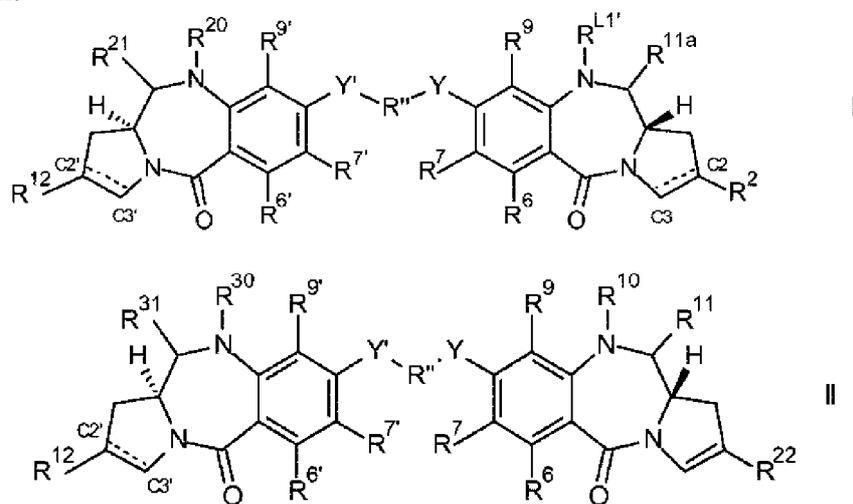
147. Применение CD19-ADC по любому из пп.1-6 в получении лекарственного средства для применения в способе по любому из пп.1-136.

Лейкоз

1. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем

указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC, при этом указанный CD19-ADC вводят субъекту в схеме фракционированного дозирования, и;

при этом указанный CD19-ADC содержит конъюгат формулы L-(D<sup>L</sup>)<sub>p</sub>, где D<sup>L</sup> представляет собой формулу I или II:



в которых:

L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с

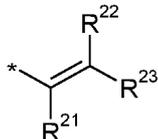
CD19;

если между C2' и C3' присутствует двойная связь, R<sup>12</sup> выбран из группы, состоящей из:

(ia) C<sub>5-10</sub> арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> гетероцикл и бис-окси-C<sub>1-3</sub> алкилен;

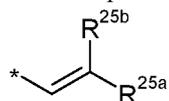
(ib) C<sub>1-5</sub> насыщенного алифатического алкила;

(ic) C<sub>3-6</sub> насыщенного циклоалкила;



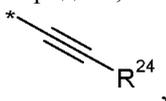
(id)

где каждый из R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, C<sub>2-3</sub> алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R<sup>12</sup> составляет не более 5;



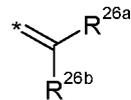
(ie)

где один из R<sup>25a</sup> и R<sup>25b</sup> представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



(if)

где R<sup>24</sup> выбран из: H; C<sub>1-3</sub> насыщенного алкила; C<sub>2-3</sub> алкенила; C<sub>2-3</sub> алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;



если между C2' и C3' присутствует одинарная связь, R<sup>12</sup> представляет собой где R<sup>26a</sup> и R<sup>26b</sup> независимо выбраны из H, F, C<sub>1-4</sub> насыщенного алкила, C<sub>2-3</sub> алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C<sub>1-4</sub> алкиламида и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира; или, если один из R<sup>26a</sup> и R<sup>26b</sup> представляет собой H, другой выбран из нитрила и C<sub>1-4</sub> алкилового сложного эфира;

R<sup>6</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', нитро, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C<sub>1-12</sub> алкильных, C<sub>3-20</sub> гетероциклических и C<sub>5-20</sub> арильных групп;

R<sup>7</sup> выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NHRR', нитро, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

R'' представляет собой C<sub>3-12</sub> алкиленовую группу, цепь которой может прерываться одним или более гетероатомами, например, O, S, NR<sup>N2</sup> (где R<sup>N2</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub> алкил), и/или ароматическими кольцами, например, бензолом или пиридином;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> выбраны из тех же групп, как и R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup>, соответственно;

Формула I

R<sup>L1</sup> представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R<sup>11a</sup> выбран из OH, OR<sup>A</sup>, где R<sup>A</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, и SO<sub>z</sub>M, где z представляет собой 2 или 3, а M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R<sup>20</sup> выбран из H и R<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой кэпирующую группу;

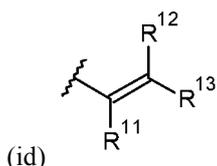
R<sup>21</sup> выбран из OH, OR<sup>A</sup> и SO<sub>z</sub>M;

если между C2 и C3 присутствует двойная связь, R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

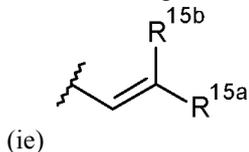
(ia) C<sub>5-10</sub> арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C<sub>1-7</sub> алкил, C<sub>3-7</sub> гетероцикл и бис-окси-C<sub>1-3</sub> алкилен;

(ib) C<sub>1-5</sub> насыщенного алифатического алкила;

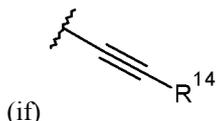
(ic) C<sub>3-6</sub> насыщенного циклоалкила;



где каждый из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо выбран из H,  $C_{1-3}$  насыщенного алкила,  $C_{2-3}$  алкенила,  $C_{2-3}$  алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе  $R^2$  составляет не более 5;

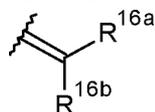


где один из  $R^{15a}$  и  $R^{15b}$  представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



где  $R^{14}$  выбран из: H;  $C_{1-3}$  насыщенного алкила;  $C_{2-3}$  алкенила;  $C_{2-3}$  алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

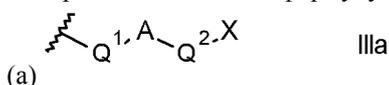
если между C2 и C3 присутствует одинарная связь,



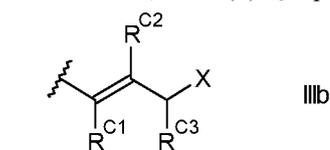
$R^2$  представляет собой , где  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбраны из H, F,  $C_{1-4}$  насыщенного алкила,  $C_{2-3}$  алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из  $C_{1-4}$  алкиламида и  $C_{1-4}$  алкилового сложного эфира; или, если один из  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  представляет собой H, другой выбран из нитрила и  $C_{1-4}$  алкилового сложного эфира;

Формула II

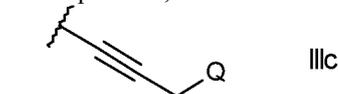
$R^{22}$  представляет собой формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



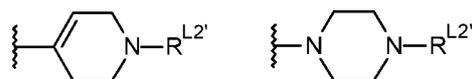
в которой A представляет собой  $C_{5-7}$  арильную группу, и либо (i)  $Q^1$  представляет собой одинарную связь, а  $Q^2$  выбран из одинарной связи и  $-Z-(CH_2)_n-$ , где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, а n составляет от 1 до 3; либо (ii)  $Q^1$  представляет собой  $-CH=CH-$ , а  $Q^2$  представляет собой одинарную связь;



в которой  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$  и  $R^{C3}$  независимо выбраны из H и незамещенного  $C_{1-2}$  алкила;



в которой Q выбран из  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$  и  $NR^N-R^{L2'}$ , и  $R^N$  выбран из H, метила и этила; X выбран из группы, включающей:  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$ ,  $CO_2-R^{L2'}$ ,  $CO-R^{L2'}$ ,  $NH-C(=O)-R^{L2'}$ ,  $NHNH-R^{L2'}$ ,



$CONHNH-R^{L2'}$ , ,  $NR^N-R^{L2'}$ , при этом  $R^N$  выбран из группы, включающей H и  $C_{1-4}$  алкил;

$R^{L2'}$  представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

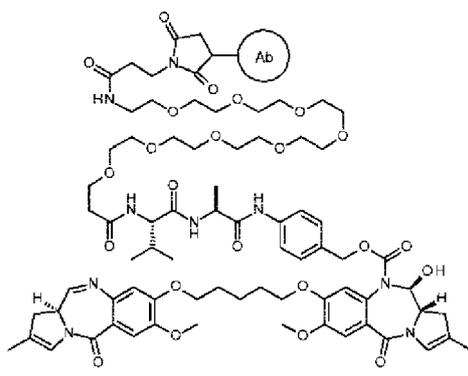
$R^{10}$  и  $R^{11}$  либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

$R^{10}$  представляет собой H, а  $R^{11}$  выбран из OH,  $OR^A$  и  $SO_2M$ ;

$R^{30}$  и  $R^{31}$  либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

$R^{30}$  представляет собой H, а  $R^{31}$  выбран из OH,  $OR^A$  и  $SO_2M$ .

2. Способ по п.1, в котором указанный CD19-ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD19, а DAR составляет от 1 до 8.

3. Способ по любому из пп.1-2, в котором Ab содержит домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 8.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором Ab содержит тяжелую цепь, имеющую последовательности SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, имеющую последовательности SEQ ID NO: 14.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором указанный CD19-ADC представляет собой ADC $\times$ 19.

6. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанную общую дозу CD19-ADC, вводимую в течение цикла лечения, вводят в виде серии из двух или более частичных доз в течение цикла лечения.

7. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанные частичные дозы CD19 ADC вводят с интервалами, равномерно распределенными на всем протяжении цикла лечения.

8. Способ по любому предыдущему пункту, в котором частичную дозу CD19-ADC вводят субъекту один раз в неделю.

9. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная длительность цикла лечения составляет 3 недели.

10. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная длительность цикла лечения составляет 6 недель.

11. Способ по любому предыдущему пункту, в котором частичную дозу CD19-ADC вводят один раз в неделю в 3-недельном цикле лечения.

12. Способ по любому предыдущему пункту, в котором частичную дозу CD19-ADC вводят в 1, 8 и 15 дни 3-недельного цикла лечения.

13. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 10 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

14. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 20 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

15. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 30 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

16. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 40 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

17. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 50 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

18. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 60 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

19. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 70 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

20. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 80 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

21. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 90 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

22. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 100 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

23. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 120 мкг/кг CD19-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

24. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу от приблизительно 140 до 160 мкг/кг, такую как приблизительно 150 мкг/кг CD19-ADC, вводят в течение указанного цикла лечения.

25. Способ по любому предыдущему пункту, в котором общую дозу приблизительно 200 мкг/кг





близительно 190 мкг/кг.

88. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет приблизительно 200 мкг/кг.

89. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг.

90. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 11 до 20 мкг/кг.

91. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 21 до 30 мкг/кг.

92. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 31 до 40 мкг/кг.

93. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 41 до 50 мкг/кг.

94. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 51 до 60 мкг/кг.

95. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 61 до 70 мкг/кг.

95а. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от приблизительно 40 до 60 мкг/кг, например, от приблизительно 45 до 55 мкг/кг.

96. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 71 до 80 мкг/кг.

97. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 81 до 90 мкг/кг.

98. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 91 до 100 мкг/кг.

99. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 101 до 110 мкг/кг.

100. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 111 до 120 мкг/кг.

101. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 121 до 130 мкг/кг.

102. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 131 до 140 мкг/кг.

103. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 141 до 150 мкг/кг.

104. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 151 до 160 мкг/кг.

105. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 161 до 170 мкг/кг.

106. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 171 до 180 мкг/кг.

107. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 181 до 190 мкг/кг.

108. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 191 до 200 мкг/кг.

109. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное количество CD19-ADC в каждой частичной дозе является одинаковым.

110. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание характеризуется присутствием новообразования, содержащего CD19<sup>+</sup> клетки.

111. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание диагностировано у указанного субъекта до начала лечения указанным CD19-ADC.

112. Способ по п.111, в котором указанное заболевание представляет собой CD19<sup>+</sup> ОЛЛ.

113. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный способ включает этап отбора субъекта для лечения на основании экспрессии CD19.

114. Способ по п.113, в котором субъекта отбирают, если по меньшей мере 5% клеток новообразования экспрессируют CD19.

115. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой неходжкинскую лимфому, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из клеток мантической зоны (MCL), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), микроглобулинемию Вальденстрема, лимфому Беркитта и В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL), и лейкозы, такие как лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как

положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ ( $Ph^+$  ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ ( $Ph^-$  ОЛЛ).

116. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой  $CD19^+$  ОЛЛ.

117. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание является резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

118. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный субъект представляет собой человека.

119. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный  $CD19$ -ADC вводят внутривенно.

120. Способ по любому предыдущему пункту, также включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с указанным  $CD19$ -ADC.

121. Способ по п.120, в котором указанный химиотерапевтический агент вводят указанному субъекту до, одновременно или после указанного  $CD19$ -ADC.

122. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанный  $CD19$ -ADC вводят в комбинации со стероидом.

123. Способ по п.122, в котором первую дозу стероида вводят в тот же день, как и указанный ADC.

124. Способ по п.123, в котором первую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 ч до указанного ADC.

125. Способ по любому из п.123 или п.124, в котором вторую дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

126. Способ по п.122, в котором первую дозу стероида вводят за день до указанного ADC.

127. Способ по п.126, в котором вторую дозу стероида вводят в тот же день, как и указанный ADC.

128. Способ по п.127, в котором вторую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 ч до указанного ADC.

129. Способ по любому из пп.127 или 128, в котором третью дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

130. Способ по любому из пп.122-129, в котором указанный стероид или дозы стероида вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

131. Способ по любому из пп.122-130, в котором указанный стероид вводят перорально.

132. Способ по любому из пп.122-131, в котором каждая доза стероида составляет 8 мг.

133. Способ по любому из пп.122-132, в котором каждая доза стероида составляет 16 мг.

134. Способ по любому из пп.122-133, в котором каждую дозу стероида вводят в виде двух равных частичных доз.

135. Способ по любому из пп.122-134, в котором каждая частичная доза составляет 4 мг.

136. Способ по любому из пп.122-135, в котором каждая частичная доза составляет 8 мг.

137. Способ по любому из пп.122-136, в котором указанный стероид представляет собой дексаметазон.

138. Способ по п.122, в котором 4 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за день до введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, (ii) в день введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, и (iii) на следующий день после введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения.

139. Способ по п.122, в котором 4 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) в день введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, и (ii) на следующий день после введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения.

140. Способ по любому из пп.138 и 139, в котором дексаметазон вводят в день введения указанного ADC по меньшей мере за два часа до указанного ADC.

141. Способ по любому из пп.138-140, в котором дексаметазон вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

142. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная схема фракционированного дозирования имеет более низкую токсичность, чем схема однократного дозирования, имеющая такую же введенную общую дозу и длительность цикла лечения.

143. Способ по п.142, в котором частота НЯВЛ при применении указанной схемы фракционированного дозирования составляет не более 50% от частоты НЯВЛ в указанной схеме однократного дозирования.

144. Способ по п.142, в котором частота СНЯ при применении указанной схемы фракционированного дозирования составляет не более 50% от частоты СНЯ в указанной схеме однократного дозирования.

145. Способ по п.142, в котором частота ОДТ при применении указанной схемы фракционированного дозирования составляет не более 50% от частоты ОДТ в указанной схеме однократного дозирования.

146. Способ по любому предыдущему пункту, в котором указанная схема фракционированного дозирования обладает большей эффективностью, чем схема однократного дозирования, имеющая такую же

введенную общую дозу и длительность цикла лечения.

147. Способ по п.146, в котором доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR при применении указанной схемы фракционированного дозирования, составляет по меньшей мере 150% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в указанной схеме однократного дозирования.

148. Способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD19-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение указанного CD19-ADC в соответствии со способом по любому предыдущему пункту.

149. Способ повышения эффективности лечения, ассоциированной с введением CD19-ADC субъекту, включающий введение указанного CD19-ADC в соответствии со способом по любому предыдущему пункту.

150. Способ отбора субъекта для лечения с помощью способа по любому из пп.1-141, причем указанный способ включает отбор для лечения субъектов, у которых CD19 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

151. Способ по п.150, в котором субъектов отбирают, если по меньшей мере 5% клеток в образце ткани, представляющей интерес, экспрессируют CD19.

152. Способ по любому из пп.150 и 151, в котором указанная ткань, представляющая интерес, представляет собой лимфоидную ткань или опухолевую ткань.

153. Способ по любому из пп.150-152, в котором указанный субъект испытал ОДТ в схеме однократного дозирования CD19-ADC.

154. Упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD19-ADC по любому из пп.1-5, в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что указанный CD19-ADC следует вводить в соответствии со способом по любому из пп.1-151.

155. Набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее CD19-ADC по любому из пп.1-5; и

необязательно, вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению указанного CD19-ADC в соответствии со способом по любому из пп.1-151.

156. CD19-ADC по любому из пп.1-5 для применения в способе по любому из пп.1-151.

157. Фармацевтическая композиция, содержащая CD19-ADC по любому из пп.1-5, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, для применения в способе по любому из пп.1-151.

158. Применение CD19-ADC по любому из пп.1-5 в получении лекарственного средства для применения в способе по любому из пп.1-151.

### Примеры

Пример 1: фармакокинетика ADC×19 у пациентов с ОЛЛ

По меньшей мере одну дозу ADC×19 вводили 48 пациентам с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, происходящей из В-клеточной линии (В-НХЛ), (4 при 15 мкг/кг, 4 при 30 мкг/кг, 4 при 60 мкг/кг, 5 при 90 мкг/кг, 12 при 120 мкг/кг, 3 при 150 мкг/кг и 17 при 200 мкг/кг). Когорты при 120 мкг/кг и 200 мкг/кг расширяли для дальнейшего изучения ранних признаков эффективности, наблюдаемых при этих уровнях дозы.

Новые данные по безопасности, фармакокинетике и эффективности указывают на то, что повторное дозирование каждые три недели плохо переносится или не является необходимым при дозах 120 мкг/кг и выше. Двенадцать пациентов получали лечение при 120 мкг/кг (10 DLBCL, 1 FL и 1 MCL), 4 пациента достигли полной ремиссии (CR) и 2 достигли частичной ремиссии (PR). 6 пациентов с ответами получили 3-7 инфузий ADC×19, причем 4 из этих пациентов имели по меньшей мере одну отсрочку дозы из-за нежелательных эффектов (усталость (2), отек (3), мышечная боль (2), сыпь (1), повышение ГГТ и щелочной фосфатазы (1)). У двух пациентов лечение было прекращено из-за нежелательных явлений в этой когорте (оба достигли CR).

При 150 мкг/кг три первоначальных пациента получили 2 или 3 цикла ADCT×19, прежде чем потребовалась отсрочка дозы из-за побочных эффектов, что в конечном итоге привело к исключению из исследования из-за медленного разрешения разных видов токсичности.

Первые шесть оцениваемых пациентов, которых лечили в когорте 200 мкг/кг с введением дозы каждые три недели, достигли CR (5) или PR (1) при первом сканировании для уточнения стадии заболевания в конце 2 цикла (после второй дозы). Однако все пациенты имели некоторые признаки токсичности в конце 2 цикла (4 пациента) или 3 цикла (1 пациент). Фармакокинетические профили для первых двух циклов для 3 первоначальных пациентов, получивших лечение в когорте 200 мкг/кг, указывали на то, что AUC и C<sub>макс.</sub> при уровне дозы 200 мкг/кг значительно выше, чем наблюдаемые при более низких дозах. Остаточные уровни в конце 1 цикла, по-видимому, находятся в диапазоне 500-1000 нг/мл.

Ввиду нового профиля безопасности предлагается модифицировать схемы дозирования для будущих субъектов при дозах 120 мкг/кг или выше так, чтобы они представляли собой схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке. В частности, будут

применяться следующие схемы с уменьшением дозы и с увеличением длительности дозирования:

А. 120 мкг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

В. 150 мкг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

С. 200 мкг/кг: дозирование каждые 6 недель в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после 2 цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

Д. 200 мкг/кг: дозирование каждые 6 недель. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после 1 цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 1 цикла.

Е. 150 мкг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 75 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после инфузии 2 цикла.

Полный протокол клинического исследования для 3-недельного цикла лечения однократной дозой ADC×19, вводимой в 1 день, общедоступен на [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) с уникальным идентификатором ClinicalTrials.gov: NCT02669017 (обновлено 25 апреля 2017 г.).

Пример 2: краткий обзор протокола уменьшения дозы и/или увеличения длительности дозирования  
Показание

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой, происходящей из В-клеточной линии (В-НХЛ), у которых любая стандартная терапия была неэффективной или которые не переносят ее; или для которых отсутствуют другие варианты лечения по мнению Исследователя.

Руководящий комитет по повышению дозы (DESC) определит, какие гистологические подтипы будут изучены во 2 части исследования, на основании новых данных по эффективности и профилю переносимости из 1 части.

В-клеточная НХЛ определяется как:

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL)

Фолликулярная лимфома (FL)

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

Лимфома из клеток мантийной зоны (MCL)

В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBCL)

Лимфома Беркитта (BL)

Лимфоплазмацитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема [WM]).

Цели

Основные цели:

Оценить безопасность и переносимость, а также определить, при необходимости, максимальную переносимую дозу (МПД) ADC×19 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НХЛ, происходящей из В-клеточной линии (1 часть).

Определить рекомендуемую(ые) дозу(ы) ADC×19 для 2 части (расширение).

Оценить безопасность и переносимость ADC×19 во 2 части (расширение) при уровне (уровнях) дозы, рекомендованном(ых) в 1 части.

Дополнительные цели:

Оценить клиническую активность ADC×19, измеренную по общей частоте ответа (ORR), длительности ответа (DOR), выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и общей выживаемости (OS).

Охарактеризовать фармакокинетический (ФК) профиль ADC×19 (общее антитело; соотношение лекарственного средства и антитела [DAR]≥0), ПБД-конъюгированного антитела (DAR≥1) и свободной действующей группы.

Оценить антитела к лекарственному средству (ADA) в крови до, во время и после лечения с применением ADC×19.

Оценка эффективности

Оценки заболевания будут проведены в течение 6 дней до 1 дня 3 и 5 циклов, а впоследствии в каждом третьем цикле (т. е. 8, 11, 14 циклы и т. д.) до прогрессирования заболевания или более часто при наличии клинических показаний. Те же самые способы для выявления очагов заболевания, которые применяли при скрининге, следует применять единообразно для всех последующих оценок. Если имеется положительный результат ПЭТ-КТ, последующие диагностические КТ и МРТ не нужны, за исключением наличия клинических показаний. ПЭТ-КТ не требуется, если результаты ПЭТ-КТ-обследования при скрининге были отрицательными.

Для пациентов, у которых частота дозирования уменьшена и которые придерживаются 6-

недельного графика, оценки заболевания должны проводиться приблизительно через 6 недель и 12 недель после 1 дня 1 цикла, а затем по меньшей мере каждые 12 недель. Понятно, что для уточнения стадии заболевания у этих пациентов будет окно  $\pm 6$  дней.

Ответ пациента на лечение будет определяться Исследователем как полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD) или прогрессирующее заболевание (PD) на основании критериев классификации Лугано от 2014 г.

#### Оценка ФК

Профиль ФК ADCT-402 (общее антитело;  $DAR \geq 0$ ), ПБД-конъюгированного антитела ( $DAR \geq 1$ ) и свободной действующей группы SG3199 будет оцениваться с применением оценок, полученных с помощью сертифицированных биоаналитических методов. Профиль ФК будет включать определение стандартных параметров ФК (например, максимальной концентрации [ $C_{\text{макс.}}$ ], времени до достижения  $C_{\text{макс.}}$  [ $T_{\text{макс.}}$ ]).

Следующие фармакодинамические и другие поисковые оценки будут выполнены в различные моменты времени в исследовании:

Иммуногистохимия (архивная опухолевая ткань или биопсии опухоли, полученные перед лечением у пациентов, давших согласие) для оценки экспрессии белка CD19.

Уровень ADA к ADC $\times$ 19 в сыворотке.

Анализ периферических популяций БКК и экспрессии панели CD-маркеров (CD19, CD20, CD21, CD22) до, во время и после лечения с применением ADC $\times$ 19 (только для США).

Будут определены сывороточные концентрации ADC $\times$ 19 и свободной действующей группы. Также будет измерен интервал QTc.

#### Оценка безопасности

Безопасность будет оцениваться на основании оценки нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СПЯ), прекращения лечения из-за НЯ, ограничивающей (их) дозу токсичности(ей) (ОДТ), периодических записей электрокардиограммы (ЭКГ) с 12 отведениями, физических обследований, измерений жизненно важных функций, показателя общего состояния по шкале ECOG, гематологии, коагуляционной панели, теста на беременность (для женщин, способных к деторождению) и результатов анализа мочи, полученных в различные моменты времени в течение исследования. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

#### Дозировка продукта и способ введения

ADC $\times$ 19 представляет собой стерильный состав, содержащий ПБД-конъюгированное гуманизованное моноклональное антитело IgG1 ( $DAR \geq 1$ ), гуманизованное моноклональное антитело IgG1 ( $DAR = 0$ ) и SG3249. Он поставляется в виде заранее изготовленного состава в стеклянных одноразовых флаконах объемом 10 мл, содержащих приблизительно 16 мг ADC $\times$ 19 на флакон (доставляемый объем 3,2 мл, с дополнительным пополнением 0,3 мл при 5 мг/мл).

Пациенты получают 1-часовую внутривенную (в/в) инфузию ADC $\times$ 19 в 1 день 1 цикла. Если ADC $\times$ 19 хорошо переносится после первой инфузии, у этого пациента длительность инфузии может быть сокращена до 30 мин для последующих циклов по усмотрению Исследователя.

#### Дизайн повышения дозы

В 1 части пациентам будет назначено лечение с применением повышающихся доз ADCT-402 в соответствии с дизайном исследования 3+3. Первоначальная доза ADCT-402 составит 15 мг/кг (1 уровень дозы), а наивысшая допустимая доза составит 300 мг/кг.

Дополнительные оцениваемые уровни дозы и графики включают следующие:

А. 120 мг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

В. 150 мг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

С. 200 мг/кг: дозирование каждые 6 недель в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

Д. 200 мг/кг: дозирование каждые 6 недель. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после 1 цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 1 цикла.

Е. 150 мг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

Первый пациент, зачисленный в исследование при 15 мг/кг (1 уровень дозы), должен находиться под наблюдением в течение 7 дней для контроля развития НЯ до начала лечения второго пациента в ис-

следовании. Период наблюдения ОДТ для повышения дозы составляет 1 цикл.

Для каждого уровня дозы, если ни один из первых 3 пациентов при этом уровне не испытывает ОДТ, новые пациенты могут быть зачислены при следующем более высоком уровне дозы. Если 1 из 3 пациентов испытывает ОДТ, до 3 дополнительных пациентов должны получить лечение при этом же уровне дозы. Если ни один из 3 дополнительных пациентов при этом уровне дозы не испытывает ОДТ, новые пациенты затем могут быть зачислены при следующем более высоком уровне дозы. Однако, если 1 или более из 3 дополнительных пациентов испытывают ОДТ, дополнительные пациенты не должны начинать лечение при этом уровне дозы, и предшествующая доза определяется как МПД. Таким образом, МПД определяется как самый высокий уровень дозы, при котором ни один из первых 3 пациентов, получивших лечение, не испытывает ОДТ или не более чем 1 из первых 6 пациентов, получивших лечение, испытывает ОДТ.

В исследовании будут постоянно контролировать безопасность и преждевременное прекращение лечения для успешного определения МПД.

Дизайн расширения когорты установленной дозы

Во 2 части (расширение) пациентам будет назначен уровень (уровни) дозы и/или схема(ы) АДСТ-402, определенные в 1 части, на основании меняющихся данных по безопасности, эффективности и фармакокинетики.

Популяция в расширении 2 части может быть ограничена конкретными гистологическими видами на основании как признаков активности, так и безопасности, наблюдаемых в 1 части.

Кроме того, уровни доз и графики, оцененные во 2 части, могут включать схемы А, В, С и D, описанные для 1 части выше.

Пример 3: краткий обзор исследований безопасности и эффективности лечения ADC×19

Дизайн исследования

Концентрации ПБД-конъюгированного антитела в сыворотке определяли с использованием сертифицированного электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Данные анализировали с помощью методологии популяционной ФК с использованием NONMEM (версия 7.3, условная оценка первого порядка).

В основном анализе ФК использовали подход с логарифмическим преобразованием обеих частей уравнения с 2-компарментной открытой моделью и скоростью инфузии нулевого порядка. Значения площади под кривой (AUC) оценивали на основании байесовских апостериорных прогнозов для отдельных пациентов.

Оценивали влияние различных ковариатных факторов на изменчивость ФК, включая возраст, пол, расу, площадь поверхности тела (BSA), индекс массы тела, массу, альбумин, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, билирубин, клиренс креатинина и гемоглобин (Hb).

Тенденции ФК воздействия с максимальной степенью тяжести ранних (1 цикл) и более поздних (все циклы) НЯВЛ для НЯВЛ любой степени тяжести, анемии, тромбоцитов, нейтрофилов, гемоглобина, усталости, отека и плеврального выпота были изучены в графической форме.

Наблюдаемые тенденции количественно оценивали с помощью логистической регрессии, связывающей вероятность следующих двоичных исхода с AUC и демографическими факторами (возраст, пол, масса, BSA и максимальный статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов):

НЯВЛ с максимальной степенью тяжести  $\geq 3$ ,

снижение количества тромбоцитов  $\geq 3$  степени тяжести,

отек или плевральный выпот  $\geq 1$  степени тяжести.

Ассоциации дозы и ФК с максимальным изменением относительно исходного размера опухоли определяли для выявления потенциальных взаимосвязей между воздействием и активностью (по меньшей мере 50% снижение; полный ответ и частичный ответ).

Результаты

Характеристики пациентов

Данные для 77 пациентов (53 мужчины, 24 женщины), включающие 1138 наблюдений, включали в модель популяционной ФК.

Конечная модель популяционной ФК

Параметры конечной модели популяционной ФК представлены в табл. ниже.

Наблюдали сильную корреляцию между наблюдаемой и расчетной концентрациями лекарственного средства в сыворотке.

Воздействие и ассоциированная величина изменчивости между субъектами увеличивались с увеличением дозы. Наблюдаемые значения периода полувыведения в конечной фазе были длительными, но умеренно изменчивыми.

При повторном дозировании наблюдали умеренное накопление лекарственного средства.

BSA значительно влиял на объем распределения.

Другие значимые ковариаты не были выявлены.

Параметр (единицы)	Типичное значение	SE (КВ%)
CL (л/ч)	0,0155	15,5
Vc (л)	4,37	2,1
Q (л/ч)	0,0322	36
Vp (л)	5,41	37
Остаточная ошибка (КВ%)	41,8	0,5
SHARE	0,102	31
Влияние BSA на Vc	1,69	5,2
Влияние BSA на Vp	7,86	21,4
IV CL	81,9	17,6
IV Q1	177	11,4
IV Vp	144	12,6

BSA, площадь поверхности тела; CL, системный клиренс; КВ, коэффициент вариации; IV, изменчивость соответствующего фармакокинетического термина между индивидуумами; Q1, межкомпарментный клиренс; SE, стандартная ошибка; Vc, центральный объем распределения; Vp, периферический объем распределения.

Взаимосвязь между воздействием и безопасностью

Увеличение воздействия (AUC) ПБД-конъюгированного антитела было ассоциировано с вероятностью снижения количества тромбоцитов  $\geq 3$  степени тяжести в 1 цикле ( $p=0,0067$ ) и любым НЯВЛ  $\geq 3$  степени тяжести в течение 1 цикла и всех циклов (оба;  $p=0,031$ ) (см. табл. ниже). Для любого НЯВЛ  $\geq 3$  степени тяжести мужчины, по-видимому, были более чувствительными, чем женщины. Наблюдали видимую тенденцию увеличения AUC с вероятностью отека или плеврального выпота  $\geq 1$  степени тяжести.

Выявленные потенциальные взаимосвязи	Параметры модели	Дозовая когорта (мкг/кг)	15	30	60	90	120	200
		Медианная предсказанная AUC (мкг·ч/л) <sup>a</sup>	14820	31850	68060	124100	245400	517000
		р-значение <sup>b</sup>	Средняя предсказанная вероятность					
Снижение кол-ва тромбоцитов $\geq 3$ степени тяжести 1 цикл <sup>c</sup>	AUC 1 цикл	0,0067	0,006	0,006	0,007	0,011	0,023	0,11
Снижение кол-ва тромбоцитов $\geq 3$ степени тяжести все циклы	Среднее знач. AUC	0,068	0,086	0,089	0,093	0,10	0,12	0,18
Отек/плевральный выпот $\geq 1$ степени тяжести все циклы	Среднее знач. AUC	0,18	0,18	0,18	0,19	0,21	0,24	0,33
НЯВЛ $\geq 3$ степени тяжести 1 цикл <sup>c</sup>	AUC 1 цикл	0,031	0,074	0,078	0,086	0,10	0,14	0,26
НЯВЛ $\geq 3$ степени тяжести все циклы	Среднее знач. AUC, пол=М	0,031	0,49	0,49	0,50	0,53	0,57	0,66
НЯВЛ $\geq 3$ степени тяжести все циклы	Среднее знач. AUC, пол=Ж	0,031	0,25	0,26	0,27	0,28	0,32	0,41

Взаимосвязь между воздействием и эффективностью

Увеличение дозы ADC×19 было достоверно ассоциировано с увеличением вероятности объективного ответа ( $p=0,0439$ ).

Увеличение воздействия (AUC) ПБД-конъюгированного антитела было достоверно ассоциировано с увеличением вероятности объективного ответа ( $p=0,0292$ ).

Выводы

Профиль ФК ПБД-конъюгированного антитела после введения ADC×19 описывали с использованием линейной 2-компарментной модели.

BSA представлял собой значимую ковариату объема распределения.

Наблюдали достоверные положительные корреляции между воздействием ПБД-конъюгированного антитела (AUC) и частотой НЯВЛ  $\geq 3$  степени тяжести (1 цикл и все циклы) и снижением количества тромбоцитов  $\geq 3$  степени тяжести в 1 цикле:

Частота НЯВЛ  $\geq 3$  степени тяжести была выше при длительных дозах; ограничение количества видимых циклов позволит контролировать частоту серьезных нежелательных явлений.

Мужчины могут быть более чувствительными к серьезным нежелательным явлениям, чем женщины.

Наблюдала значимую тенденцию между AUC и отеком или плевральным выпотом  $\geq 1$  степени тяжести.

Промежуточная оценка эффективности указывала на достоверные взаимосвязи доза-ответ и действие-ответ для ADC $\times$ 19 при введении по графику q3w.

Пример 4: эффективность лечения ADC $\times$ 19 в ксенотрансплантатной модели на мышах *in vivo*

Подкожная модель Ramos-e222

Самки мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID<sup>®</sup>, C.B-17/1cr-Prkdcscid, Charles River) были в возрасте восьми недель с диапазоном массы тела (BW) от 17,5 до 25,6 г в 1 день исследования.

В день имплантации опухоли клетки Ramos собирали в течение логарифмической фазы размножения и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). Ксенотрансплантаты инициировали путем подкожной имплантации  $1 \times 10^7$  клеток Ramos (0,1 мл суспензии) в правый бок каждого испытываемого животного, и опухоли контролировали, когда их объемы приближались к целевому диапазону от 100 до 150 мм<sup>3</sup>. Опухоли измеряли с помощью штангенциркулей в двух измерениях, и объем рассчитывали с использованием формулы:

$$\text{Объем опухоли (мм}^3\text{)} = w \times l / 2$$

где w=ширина и l=длина опухоли в мм.

Массу опухоли можно оценить с допущением, что 1 мг эквивалентен 1 мм<sup>3</sup> объема опухоли.

Через тринадцать дней после имплантации опухоли, обозначено как 1 день исследования, животных сортировали по группам, каждая из которых состояла из десяти мышей с индивидуальными объемами опухолей в диапазоне от 108 до 172 мм<sup>3</sup> и групповыми средними объемами опухолей 120 мм<sup>3</sup>. Все агенты вводили внутривенно (в/в) путем инъекции в хвостовую вену один раз в 1 день в объеме дозирования 0,2 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг) в пересчете на массу тела каждого отдельного животного. Опухоли измеряли с использованием штангенциркулей два раза в неделю, и каждое животное подвергали эвтаназии, когда опухоль у него достигала конечного объема 2000 мм<sup>3</sup> или в конце исследования, в зависимости от того, что наступило раньше.

В одной группе животных 1 мг/кг ADC $\times$ 19 вводили в виде однократной дозы в 1 день (qd $\times$ 1).

В двух других группах такую же дозу ADC $\times$ 19 вводили в виде 3 фракционированных доз, т.е. 3 дозы по 0,33 мг/кг каждая. В одной группе дозы вводили с интервалами в 1 неделю (qwk $\times$ 3), во второй группе дозы вводили с интервалами в 4 дня (q4d $\times$ 3).

Наблюдала, что в обеих группах, получавших фракционированную дозу, размер опухоли неуклонно увеличивался с -20 дня. Напротив, в группе, получавшей однократную дозу в 1 день, значительная масса опухоли не наблюдалась до конца исследования (см. фиг. 2).

Модель инокуляции опухолевых клеток NALM-6

В-клеточный лейкоз человека NALM-6 применяли в качестве внутривенной ксенотрансплантатной модели. Культуру NALM-6 на 12 пассаже применяли для инокуляции опухолевых клеток. Жизнеспособность инокулированных клеток была 90%.

Взрослые самки мышей линии NOG были в возрасте 5-8 недель и имели среднюю массу тела 17,2 г в начале эксперимента. После 7-дневного акклиматизационного периода каждой самке мыши линии NOG в/в инокулировали  $1 \times 10^7$  опухолевых клеток из пассажа *in vitro* (0 день).

Лечение начинали на третий день после инокуляции NALM-6. Массу тела измеряли три раза в неделю, и у всех животных ежедневно проверяли общее состояние здоровья.

Отдельных мышей умерщвляли и проводили вскрытие, если развился паралич задних конечностей и/или масса тела уменьшилась на >20%. Исследование завершали на 90 день.

В одной группе животных 1 мг/кг ADC $\times$ 19 вводили в виде однократной дозы в 1 день (qd $\times$ 1).

В другой группе такую же дозу ADC $\times$ 19 вводили в виде 3 фракционированных доз, т.е. 3 дозы по 0,33 мг/кг каждая, вводимых с интервалами в 4 дня (q4d $\times$ 3).

В группе, получавшей фракционированную дозу, к концу исследования наблюдали летальные исходы для некоторых особей. Напротив, в группе, получавшей однократную дозу в 1 день, летальные исходы не наблюдали до конца исследования (см. фиг. 3).

Пример 5: фармакокинетика ADC $\times$ 19 у пациентов с ОЛЛ

ADC $\times$ 19 вводили 19 пациентам с рецидивирующими или рефрактерными острыми лимфобластными лейкозами, происходящими из В-клеточной линии (В-ОЛЛ), составляющим 3 дозовые когорты (15, 30 и 60 мкг/кг), используя 3-недельный цикл лечения с введением однократной дозы в 1 день.

Предварительная фармакокинетическая (ФК) информация от 7 пациентов (n=4 при 15 мкг/кг; n=2 при 30 мкг/кг; n=1 при 60 мкг/кг) указывает на изменчивость между пациентами. Для большинства пациентов концентрации были в области нижнего предела количественного определения, и параметры ФК не поддавались определению. У этих пациентов быстрый клиренс лекарственного средства наблюдали на ранних этапах временной динамики. У пациентов, которые проявили CR, более медленный клиренс, по сравнению с другими, был очевидным ко 2 циклу лечения.

Полный протокол клинического исследования для 3-недельного цикла лечения однократной дозой,

вводимой в 1 день, общедоступен на [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) с уникальным идентификатором ClinicalTrials.gov: NCT02669264 (обновлено 21 февраля 2017 года).

Пример 6: краткий обзор протокола фракционированного дозирования

Показание

Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом, происходящим из В-клеточной линии (В-ОЛЛ), у которых любая стандартная терапия была неэффективной или которые не переносят ее; или для которых недоступны другие варианты лечения.

Цели

Основные цели:

Оценить безопасность и переносимость, а также определить максимальную переносимую дозу (МПД) ADC×19 у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-ОЛЛ (1 часть).

Определить рекомендуемую дозу ADC×19 для 2 части (расширение).

Оценить безопасность и переносимость ADC×19 во 2 части (расширение) при уровне дозы, рекомендованном в 1 части.

Дополнительные цели:

Дополнительные цели для 1 части и 2 части исследования:

Оценить клиническую активность ADC×19, основываясь на ответе пациента на лечение (полный ответ [CR], CR с неполным восстановлением количества форменных элементов крови [CRi], частичный ответ [PR], прогрессирующее заболевание [PD], отсутствие ответа [NR]) и на определении общей частоты ответа (ORR), длительности ответа (DOR), общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS).

Охарактеризовать фармакокинетический (ФК) профиль ADC×19 (общее антитело, соотношение лекарственного средства и антитела [DAR]≥0), ПБД-конъюгированного антитела (DAR≥1) и свободной действующей группы.

Оценить антитела к лекарственному средству (ADA) к ADC×19 в крови до, во время и после лечения с применением ADC×19.

Оценка эффективности

Оценка ответа на лечение с применением ADC×19 будет основана на образцах костного мозга (аспират или биопсия, если аспират не может быть получен). Активность ADC×19 будет оцениваться на основании оценки Исследователем ответа пациента на ADC×19 как CR, CRi, PR, PD или NR, определенные в настоящей заявке.

Оценка ФК

Профиль ФК ADC×19 (общее антитело; DAR≥0), ПБД-конъюгированного антитела (DAR≥1) и свободной действующей группы будет оцениваться централизованно в 1 и 2 циклах. Профиль ФК будет включать определение стандартных параметров ФК (например, максимальной концентрации [C<sub>макс.</sub>], времени до достижения C<sub>макс.</sub> [T<sub>макс.</sub>]).

Следующие фармакодинамические (ФД) и другие поисковые оценки будут выполнены в различных временных точках исследования:

Оценка с помощью проточной цитометрии экспрессии CD19 и других CD-маркеров в мононуклеарных клетках (MNC), выделенных из аспирата костного мозга и цельной крови (WB), ретроспективно испытанной центральной лабораторией в образцах, полученных до лечения ADC×19.

Уровень ADA к ADC×19 в сыворотке до, во время и после лечения с применением ADC×19.

Анализ периферических популяций БКК и экспрессии панели CD-маркеров (например, CD19, CD20, CD21, CD22) в цельной крови до, во время и после лечения с применением ADC×19 (1 и 2 циклы) с помощью проточной цитометрии.

Сывороточные концентрации ADC×19 и свободной действующей группы, интервал QTc.

Измерение минимального остаточного заболевания (МОЗ) в костном мозге с помощью проточной цитометрии.

Оценка безопасности

Безопасность будет оцениваться на основании НЯ, серьезных НЯ (СНЯ), прекращения лечения из-за НЯ, ОДТ (определенной в настоящей заявке), измерений цитокинов в сыворотке, периодических записей электрокардиограммы (ЭКГ) с 12 отведениями, физических обследований, измерений жизненно важных функций, показателя общего состояния по шкале ECOG, гематологии, биохимии, коагуляционной панели, теста на беременность (для женщин, способных к деторождению) и результатов анализа мочи. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Дозировка продукта и способ введения

ADC×19 представляет собой стерильный состав, содержащий ПБД-конъюгированное гуманизованное моноклональное антитело IgG1 (DAR≥1), гуманизованное моноклональное антитело IgG1 (DAR=0) и SG3249. Он обеспечен в виде заранее изготовленного состава в одноразовых стеклянных

флаконах объемом 10 мл, содержащих приблизительно 16 мг ADC×19 на флакон (доставляемый объем 3,2 мл, с дополнительным пополнением 0,3 мл при 5 мг/мл).

Пациенты получают 1-часовую внутривенную (в/в) инфузию ADC×19 в 1 день 1 цикла. Если ADC×19 хорошо переносится после первой инфузии, то для этого пациента длительность инфузии может быть сокращена до 30 мин для последующих циклов по усмотрению Исследователя.

График введения исследуемого продукта представлен далее:

Пациенты получают ADC×19 (еженедельно [QW]) в 1, 8 и 15 дни каждого 3-недельного (21-дневного) цикла лечения.

Пациент будет придерживаться одного и того же графика лечения на всем протяжении исследования.

Как только пациент достигнет CR/CRi, частота или доза могут быть скорректированы DESC на основании новых данных по безопасности, эффективности и профилю ФК.

В исследовании будет проводиться непрерывный контроль новых данных по безопасности, эффективности и/или профилю ФК, и DESC определит целесообразность поддержания графика QW, возврата к графику один раз каждые 3 недели (Q3W) или испытания других схем дозирования.

Дизайн повышения дозы

Повышение дозы (1 часть) будет проводиться по схеме 3+3. Первоначальная доза ADC×19 составит 15 мкг/кг (1 уровень дозы), а наивысшая допустимая доза составит 600 мкг/кг.

Период наблюдения за ОДТ для повышения дозы составит 1 цикл. Пациентов будут зачислять последовательно для каждого уровня дозы.

Для каждого уровня дозы, если ни один из первых 3 пациентов при этом уровне не испытывает ОДТ, новые пациенты могут быть зачислены при следующем более высоком уровне дозы. Если 1 из 3 пациентов испытывает ОДТ, до 3 дополнительных пациентов должны получить лечение при этом же уровне дозы. Если ни один из 3 дополнительных пациентов при таком уровне дозы не испытывает ОДТ, новые пациенты могут быть зачислены при следующем более высоком уровне дозы. Однако, если 1 или более из 3 дополнительных пациентов испытывают ОДТ, то дополнительные пациенты не должны начинать лечение при этом уровне дозы, и предшествующая доза определяется как МПД. Таким образом, МПД определяется как самый высокий уровень дозы, при котором ни один из первых 3 пациентов, получивших лечение, не испытывает ОДТ или не более чем 1 из первых 6 пациентов, получивших лечение, испытывает ОДТ.

Во время 1 части Руководящий комитет по повышению дозы (DESC) может расширить зачисление при дозах ниже текущего уровня дозы как часть способа повышения дозы. Дополнительные пациенты могут быть добавлены только при более низком уровне дозы при условии, что по меньшей мере 1 пациент достиг PR (или лучшего ответа). В общей сложности не более 10 пациентов могут получать лечение при любом уровне дозы, за исключением случая, когда  $\geq 3$  из 10 пациентов достигли PR или лучшего ответа.

Во время расширения когорты установленной дозы пациенты будут находиться под наблюдением для оценки безопасности с применением тех же критериев ОДТ, которые применяли в течение повышения дозы. Если в течение периода лечения  $>30\%$  пациентов испытывают явления, связанные с безопасностью, которые соответствовали бы критериям, которые определяют ОДТ в фазе повышения дозы исследования, зачисление в расширенную(ые) когорту(ы) может быть приостановлено, а данные исследования изучены для определения того, следует ли оценить дополнительное наблюдение или другое действие (например, другие уровни дозы) перед дальнейшим зачислением.

Пример 7: краткий обзор исследований безопасности и эффективности лечения ADC×19

Дизайн исследования

Открытое многоцентровое исследование фазы I с повышением дозы (1 часть) и расширением когорты установленной дозы (2 часть) у пациентов с R/R В-ОЛЛ, проводимое в США.

В 1 части пациентам назначают лечение в соответствии с дизайном повышения дозы 3+3 для определения максимальной переносимой дозы (МПД). Первоначальная доза ADC×19 составляла 15 мкг/кг (1 уровень дозы). ADC×19 вводят внутривенно в 1 день каждого 21-дневного цикла для пациентов, которых лечат каждые 3 недели, и в 1, 8 и 15 дни для пациентов, которым назначена еженедельная схема дозирования.

Во 2 части дополнительно будут оценивать безопасность, переносимость, ФК и клиническую активность ADC×19 в дозе, рекомендованной в 1 части. Полный ответ определяется как достижение каждого из следующих:

Формула костного мозга, показывающая  $\leq 5\%$  бластных клеток;

Абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  и количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ;

Отсутствие экстрамедуллярного заболевания;

Пациент не зависит от переливаний красных клеток крови.

Основные критерии включения пациентов	Основные критерии исключения пациентов
Пациенты в возрасте от 12 лет и старше с R/R В-ОЛЛ, у которых любая стандартная терапия была неэффективной или которые не переносят ее; или для которых недоступны другие варианты лечения	Известный активный лейкоз или лейкоз/лимфома Беркитта центральной нервной системы
Показатель общего состояния по шкале ECOG от 0 до 2	Аутологичная или аллогенная трансплантация в течение 60 дней до скрининга или активное заболевание «трансплантат против хозяина»
Количество белых клеток крови <15000 клеток/мкл до 1 дня	Обширное хирургическое вмешательство, химиотерапия, системная терапия или лучевая терапия в течение 14 дней до 1 дня лечения
	Активное аутоиммунное заболевание

#### Результаты

##### Характеристики пациентов

По состоянию на 30 октября 2017 года 29 пациентов (18 мужчин, 11 женщин) с В-ОЛЛ получили лечение ADC×19.

Медиана предшествующих видов химиотерапии, которые получили пациенты, составила 2 (мин, макс.) (1, 12). Одиннадцать (37,9%) пациентов ранее перенесли трансплантацию аллогенных стволовых клеток. Ограничивающую дозу токсичность (ОДТ) не наблюдали до самой высокой оцениваемой дозы 150 мкг/кг один раз каждые 3 недели (q3w). Когорты, которые получили лечение совсем недавно, получили ADC×19 в дозе 50 мкг/кг один раз в неделю.

##### Данные ФК

Данные ФК показывают, что концентрации ПБД-конъюгированного антитела и общего антитела ниже количественно измеримых уровней 5,0 и 20 нг/л, соответственно, задолго до окончания 21-дневного цикла лечения (см. фиг. 4). Концентрации димера ПБД были в значительной степени ниже измеримых уровней на всем протяжении временной динамики, что оправдывает переход на еженедельное дозирование.

##### Данные по безопасности

Не наблюдали ОДТ. 28/29 (96,6%) пациентов сообщили о нежелательных явлениях, возникших после начала лечения (НЯВЛ), при этом в общей сложности было 265 НЯВЛ. Двенадцать (41,4%) пациентов сообщили о нежелательных явлениях, которые, как считается, возможно или вероятно связаны с ADC×19. Наиболее распространенными НЯВЛ были:

Тошнота (n=9);

Усталость (n=7);

Фебрильная нейтропения (n=7);

Головная боль (n=7).

НЯВЛ  $\geq 3$  степени тяжести были зарегистрированы у 24/29 (82,8%) пациентов, наиболее распространенными из них были фебрильная нейтропения (n=7) и снижение количества нейтрофилов (n=4) (см. табл. ниже).

Два пациента испытали НЯВЛ с летальными исходами (инфекция легких и сепсис), оба из дозовой группы 120 мкг/кг q3w. Четыре пациента испытали НЯВЛ, которые привели к отсрочке или уменьшению дозы, но ни одно НЯВЛ не привело к отмене лечения. Случаи печеночной токсичности были зарегистрированы у 7 пациентов, которые привели к отсрочке дозы у 1 пациента (вследствие гипербилирубинемии). Четыре пациента испытали явления печеночной токсичности 3 степени тяжести, в том числе в течение 1 цикла; все они были обратимыми (медиана [диапазон] продолжительности: 11,5 [5-36] дней) и не были связаны с вено-окклюзионной болезнью. Имели место 3 реакции, связанные с инфузией, включая по 1 случаю реакции, связанной с инфузией, 2 степени тяжести и синдрома высвобождения цитокинов, а также 1 случай тахикардии 1 степени тяжести.

МПД еще не была достигнута.

НЯВЛ  $\geq 3$  степени тяжести, представленные по предпочтительному термину (набор данных для анализа безопасности; доза в мкг/кг):

НЯВЛ ( $\geq 3$ степени тяжести)	q3w						qw	Всего (N=29)
	15 (n=5)	30 (n=7)	60 (n=3)	90 (n=4)	120 (n=5)	150 (n=4)	50 (n=1)	
НЯВЛ $\geq 3$ степени тяжести, о которых сообщили $\geq 10\%$ пациентов, n (%)	5 (100)	4 (57,1)	3 (100)	3 (75,0)	5 (100)	4 (100)	0	24 (82,8)
Фебрильная нейтропения	0	1 (14,3)	1 (33,3)	2 (50,0)	1 (20,0)	2 (50,0)	0	7 (24,1)
Снижение кол-ва нейтрофилов	1 (20,0)	2 (28,6)	0	0	1 (20,0)	0	0	4 (13,8)
Боль в области живота	0	1 (14,3)	0	1 (25,0)	0	1 (25,0)	0	3 (10,3)
Бактеремия	0	0	0	2 (50,0)	1 (20,0)	0	0	3 (10,3)
Инфекция легких	0	1 (14,3)	1 (33,3)	0	1 (20,0)	0	0	3 (10,3)
Сепсис	0	2 (28,6)	0	0	1 (20,0)	0	0	3 (10,3)

Данные по эффективности

Два пациента достигли полного ответа без минимального остаточного заболевания (МОЗ) при дозе 30 мкг/кг и 120 мкг/кг q3w после 5 и 2 циклов лечения, соответственно.

Оба пациента с ответами ранее получали блинатумомаб.

Третий пациент достиг полного ответа с положительным МОЗ при дозе 150 мкг/кг q3w.

Четвертый пациент достиг полного ответа костного мозга с неполным ответом по количеству форменных элементов крови и прогрессированием экстрамедуллярного заболевания при дозе 150 мкг/кг q3w.

Выводы

В этом исследовании I фазы у пациентов с R/R В-ОЛЛ ADC $\times$ 19 в качестве единственного агента хорошо переносился без ОДТ и показал 2 МОЗ-отрицательные полные ремиссии в популяции, получившей интенсивное предварительное лечение.

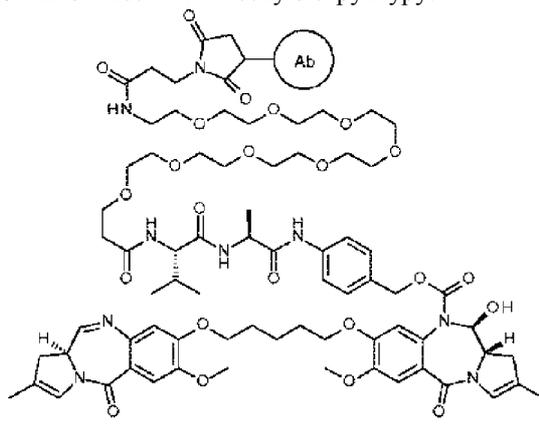
Повышение дозы будет продолжено, чтобы установить МПД для еженедельной схемы.

Фаза расширения когорты для установленной дозы во второй части исследования запланирована для дальнейшей оценки переносимости, безопасности, ФК и активности ADC $\times$ 19.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения лимфомы у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD19-ADC (конъюгата антитело к CD19-лекарственное средство), при этом указанный CD19-ADC вводят субъекту в схеме с уменьшением дозы, включающей несколько циклов лечения, и при этом начальную дозу, составляющую от 140 до 160 мкг/кг CD19-ADC, вводят в первом и втором 3-недельном цикле лечения, и уменьшенную дозу, составляющую от 70 до 80 мкг/кг CD19-ADC, вводят в третьем и любых последующих 3-недельных циклах лечения;

причем указанный CD19-ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD19, содержащее домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 8, и соотношение лекарственного средства и антитела (DAR) составляет от 1 до 8.

2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что Ab содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO: 14.

3. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что начальную дозу CD19-ADC уменьшают не более двух раз в течение указанной схемы дозирования.

4. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что начальную дозу CD19-ADC уменьшают не более одного раза в течение указанной схемы дозирования.

5. Способ по п.1, характеризующийся тем, что 150 мкг/кг указанного CD19-ADC вводят в первом и втором 3-недельных циклах лечения, и 75 мкг/кг указанного CD19-ADC вводят в третьем и любом последующем 3-недельных циклах лечения.

6. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанный CD19-ADC вводят в виде однократной дозы.

7. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанную дозу CD19-ADC вводят в 1 день цикла лечения.

8. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанная лимфома диагностирована у указанного субъекта до начала лечения с применением указанного CD19-ADC.

9. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанный способ включает этап отбора субъекта для лечения на основании экспрессии CD19, в частности субъекта отбирают, если по меньшей мере 5% клеток новообразования экспрессируют CD19.

10. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанная лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантгийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), макроглобулинемия Вальденстрема и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL), или лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеточной линии (В-НХЛ).

11. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанная лимфома является резистентной, рецидивирующей или рефрактерной.

12. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

13. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанный CD19-ADC вводят внутривенно.

14. Способ по любому предыдущему пункту, также включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с указанным CD19-ADC.

15. Способ по п.14, характеризующийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор контрольной точки.

16. Способ по п.14, характеризующийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ибрутиниб, при этом необязательно ибрутиниб вводят одновременно с указанным CD19-ADC, и/или ибрутиниб вводят в схеме дозирования с дозированием один раз в сутки (QD), при этом необязательно вводимая доза ибрутиниба составляет 560 мг/сутки, 420 мг/сутки или 280 мг/сутки, в частности 560 мг/сутки.

17. Способ по п.14, характеризующийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой дурвалумаб.

18. Способ по п.17, характеризующийся тем, что дурвалумаб вводят одновременно с указанным CD19-ADC, и/или дурвалумаб вводят в схеме дозирования Q3W, при этом необязательно доза дурвалумаба составляет 1500 мг; при этом необязательно введение дурвалумаба продолжается после завершения лечения CD19-ADC, в частности, после завершения лечения CD19-ADC дурвалумаб вводят в схеме дозирования один раз каждые 4 недели (Q4W).

19. Способ по п.14, характеризующийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ритуксимаб.

20. Способ по п.19, характеризующийся тем, что ритуксимаб вводят одновременно с указанным CD19-ADC; и/или ритуксимаб вводят в схеме дозирования Q3W; при этом необязательно вводимая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м<sup>2</sup>.

21. Способ по п.14, характеризующийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой цитарабин.

22. Способ по п.21, характеризующийся тем, что цитарабин вводят одновременно с указанным CD19-ADC.

23. Способ по любому из пп.21 или 22, характеризующийся тем, что указанный CD19-ADC вводят во 2 день каждого цикла лечения Q3W, и/или цитарабин вводят в схеме дозирования Q3W, и/или цитарабин вводят в виде 5 частичных доз, распределенных по одной частичной дозе на день, с 1 по 5 день каждого цикла, и/или каждая частичная доза цитарабина составляет 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup> или 400 мг/м<sup>2</sup>.

24. Способ по любому из пп.21-23, характеризующийся тем, что цитарабин вводят в дополнительной комбинации с ритуксимабом.

25. Способ по п.14 или 15, характеризующийся тем, что указанный химиотерапевтический агент вводят субъекту до, одновременно или после указанного CD19-ADC.

26. Способ по любому предыдущему пункту, характеризующийся тем, что указанный CD19-ADC вводят в комбинации со стероидом, при этом необязательно первую дозу стероида вводят в тот же день, как и указанный ADC, в частности, первую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 ч до указанного ADC.

27. Способ по п.26, характеризующийся тем, что вторую дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

28. Способ по п.26, характеризующийся тем, что первую дозу стероида вводят за день до указанного ADC, при этом необязательно вторую дозу стероида вводят в тот же день, как и указанный ADC, при этом необязательно вторую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 ч до указанного ADC, при этом в частности, третью дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

29. Способ по любому из пп.26-27, характеризующийся тем, что указанный стероид или дозы стероида вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

30. Способ по любому из пп.26-29, характеризующийся тем, что указанный стероид вводят перорально.

31. Способ по любому из пп.26-30, характеризующийся тем, что каждая доза стероида составляет 8 мг, или каждая доза стероида составляет 16 мг.

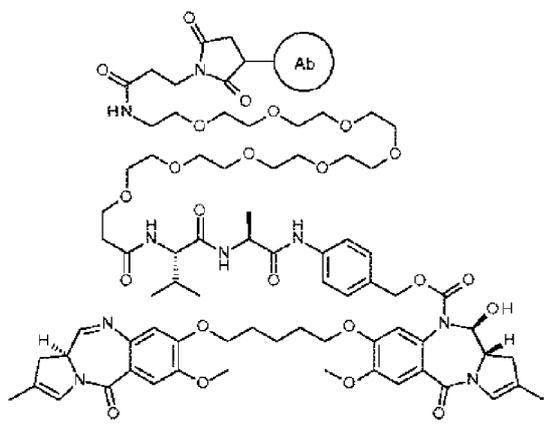
32. Способ по любому из пп.26-31, характеризующийся тем, что каждую дозу стероида вводят в виде двух равных частичных доз, при этом необязательно каждая частичная доза составляет 4 мг или 8 мг.

33. Способ по любому из пп.26-32, характеризующийся тем, что указанный стероид представляет собой дексаметазон, в частности, при этом 4 мг или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за день до введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, (ii) в день введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, и (iii) на следующий день после введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения; или 4 мг или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) в день введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения, и (ii) на следующий день после введения ADC на 1 неделе, в 1 день цикла лечения.

34. Способ по п.33, характеризующийся тем, что дексаметазон вводят в день введения указанного ADC по меньшей мере за два часа до указанного ADC.

35. Способ по п.34, характеризующийся тем, что дексаметазон вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

36. Применение фармацевтической композиции, содержащей CD19-ADC в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, для лечения лимфомы у субъекта, причем лечение включает введение CD19-ADC субъекту в схеме с уменьшением дозы, включающей несколько циклов лечения, и при этом начальную дозу, составляющую от 140 до 160 мкг/кг CD19-ADC, вводят в первом и втором 3-недельном цикле лечения, и уменьшенную дозу, составляющую от 70 до 80 мкг/кг CD19-ADC, вводят в третьем и любых последующих 3-недельных циклах лечения, и указанный CD19-ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD19, содержащее домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 8, а DAR составляет от 1 до 8.

**Последовательности**SEQ ID NO. 1 (RB4v1.0 VH):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYFTTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGIEIDPSDSYTN  
YNQNFQKGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVTV  
S

SEQ ID NO. 2 (RB4v1.2 VH):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYFTTSNWMHWVKQAPGQGLEWIGIEIDPSDSYTN  
YNQNFQKGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVTV  
S

SEQ ID NO. 3 (B43 VH):

QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNHWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDTN  
YNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLRSEDSAVYSCARRETTTVGRYYYYAMDYWGQGT  
TVT

SEQ ID NO. 4 (HD37 VH):

QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNHWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDT  
NYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYYAMDYWGQG  
TSVTVS

SEQ ID NO. 5 (4G7 VH):

EVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYFTTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKY  
NEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGTTLTVS

SEQ ID NO. 6 (FMC63 VH):

EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYN  
SALKSRLTIKDNSKSKVFLKMNSLQTDITAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVS

SEQ ID NO.7 (RB4v1.0 VK):

EIVLTQSPAISASPGERVMTCSASSGVNMYHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPAR  
FSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGYSYTFGGGKLEIK

Фиг. 1A

SEQ ID NO. 8 (RB4v1.2 VK):

EIVLTQSPAIMASASPGERVMTMTCSASSGVNYMHWWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPAR  
FSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 9 (B43 VK):

ELVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGI  
PPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 10 (HD37 VK):

DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIP  
PRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 11 (4G7 VK):

DIVMTQAAPSIPVTPGESVSI SCRSSKLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASG  
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDGVVYCMQHLEYPFTFGAGTKLELK

SEQ ID NO. 12 (FMC63 VK):

DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRF  
SGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT

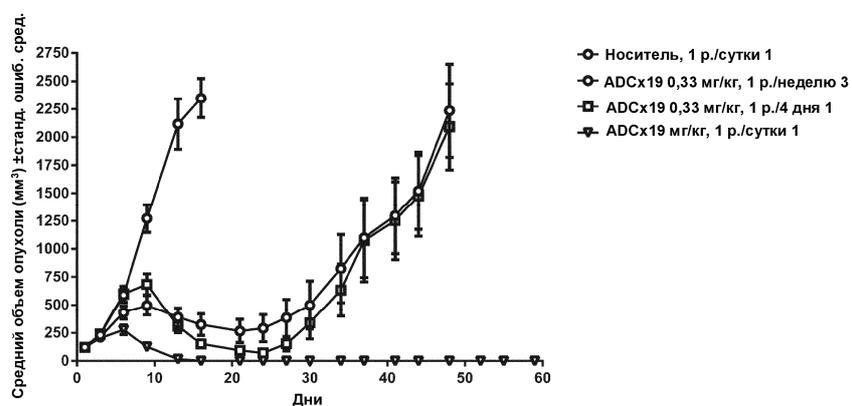
SEQ ID NO. 13 (RB4v1.2-HC):

QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTN  
YNQNFQGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSTVTV  
SSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQS  
SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG  
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT  
KNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

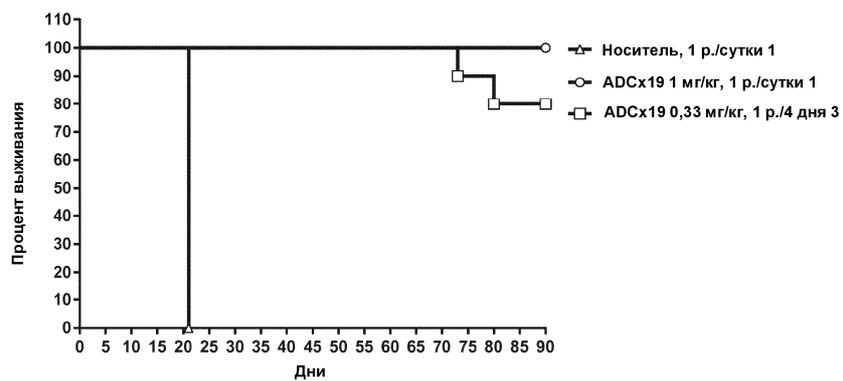
SEQ ID NO. 14 (RB4v1.2-LC):

EIVLTQSPAIMASASPGERVMTMTCSASSGVNYMHWWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPAR  
FSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL  
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD  
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

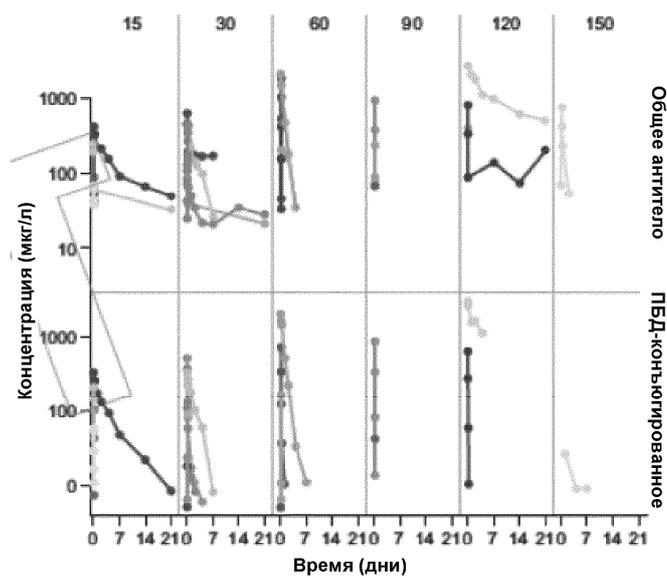
Фиг. 1B



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

