



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.10.04

(21) Номер заявки

202193068

(22) Дата подачи заявки

2020.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ КОНЬЮГАТ АНТИТЕЛА К CD19 С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ И ИНГИБИТОР PI3K

(31) 1908233.8; 1908234.6

(32) 2019.06.10

(33) GB

(43) 2022.05.30

(86) PCT/EP2020/065880

(87) WO 2020/249528 2020.12.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДС ТЕРАПЬЮТИКС СА (СН);
МЕДИМЬОН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Заммарчи Франческа (GB), Бертони
Франческо (СН)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2018193105
WO-A1-2018229222
J Depaus: "ADC Therapeutics Announces First Patient Dosed in Phase I Clinical Trial of ADCT-402 (loncastuximab tesirine) and Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma", MEDIA RELEASE ADC Therapeutics, 20 February 2019 (2019-02-20), XP055721250, Retrieved from the Internet: URL:https://adctherapeutics.com/adctsite/wp-content/uploads/02.20.2019.pdf [retrieved on 2020-08-10] the whole document -& Anonymous: "Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov", 26 September 2018 (2018-09-26), XP055721460, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03684694?term=Loncastuximab&draw=2&rank=3[retrieved on 2020-08-11] the whole document
WO-A1-2017160954
EP-A1-2550975
RICHARD J RICKLES ET AL: "4765: Drug synergies observed for antibody and toxin components of

SAR3419 ADC contribute to overall conjugate efficacy and can be combination drug or tumor cell line dependent", CANCER RESEARCH; AACR ANNUAL MEETING 2014, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AACR ANNUAL MEETING 2018; APRIL 14-18, 2018; CHICAGO, IL; SAN DIEGO, CA, USA, vol. 79, no. 19, Suppl. 1, 1 October 2014 (2014-10-01), page 4765, XP008178877, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2014-4765 the whole document

SLOSS CALLUM M ET AL: "Coltuximab Ravtansine (SAR3419) Demonstrates Enhanced Activity in Combination with Bendamustine, Gemcitabine and Novel Targeted Agents Such As PI3K Inhibitors in Pre-Clinical Models of Relapsed and/or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL)", December 2015 (2015-12), BLOOD, VOL. 126, NR. 23, 57TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 05-08, 2015, XP055713120, ISSN: 0006-4971(print) the whole document

MONDELLO P ET AL: "Emerging drugs for diffuse large B-cell lymphoma", EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY, EXPERT REVIEWS LTD, GB, vol. 15, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 439-451, XP008183736, ISSN: 1473-7140, DOI: 10.1586/14737140.2015.1009042 tables 1,2

GUY PRATT ET AL: "A multi-centre phase I trial of the PARP inhibitor olaparib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia, T-prolymphocytic leukaemia or mantle cell lymphoma", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 182, no. 3, 5 July 2017 (2017-07-05), pages 429-433, XP055721541, DOI: 10.1111/bjh.14793 the whole document

C TARANTELLI ET AL: "The antibody-drug conjugate (ADC) loncastuximab tesirine (ADCT-402) targeting CD19 shows strong in vitro anti-lymphoma activity both as single agents and in combination - 15th International Conference on Malignant Lymphoma", HEMATOLOGICAL ONCOLOGY, vol. 37, no. Suppl.2, 12 June 2019 (2019-06-12), pages 129-130, XP055646201, DOI: 10.1002/hon.90_2629 the whole document

WO-A1-2020043878
WO-A1-2020109251

(57) Данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии для лечения патологических состояний, таких как рак. В частности, данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии, включающим лечение конъюгатом антитела к CD19 с лекарственным средством (анти-CD19 ADC) и ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).

Предшествующие заявки

Это заявка испрашивает приоритет по следующим двум заявкам: (1) заявке Великобритании GB1908233.8, поданной 10 июня 2019 г.; и (2) заявке Великобритании GB1908234.6, поданной 10 июня 2019 г.

Область техники

Данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии для лечения патологических состояний, таких как рак. В частности, данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии, включающим лечение конъюгатом антитела к CD19 с лекарственным средством (анти-CD19 ADC) и ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) или вторичным агентом.

Уровень техники

Терапия антителами.

Терапия антителами была разработана для целенаправленного лечения субъектов, имеющих рак, иммунологические и ангиогенные расстройства (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). Применение конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), то есть иммуноконъюгатов, для местной доставки цитотоксических или цитостатических агентов, то есть лекарственных средств для уничтожения или ингибирования опухолевых клеток при лечении рака, нацелено на доставку лекарственного компонента к опухолям и внутриклеточное накопление в них, в то время как системное введение этих неконъюгированных лекарственных средств может привести к неприемлемым уровням токсичности для здоровых 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; Syngos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

CD19.

CD19 представляет собой мембранный рецептор молекулярной массой 95 кДа, который экспрессируется на ранних этапах дифференцировки В-клеток и продолжает экспрессироваться до тех пор, пока В-клетки не переходят на этап терминальной дифференцировки (Pezzutto et al. (1987), *J. Immunol* 138:2793; Tedder et al (1994) *Immunol Today* 15:437). Внеклеточный домен CD19 содержит два иммуноглобулин (IG)-подобных домена типа C2, разделенных меньшим потенциально дисульфид-связанным доменом. Цитоплазматический домен CD19 уникален по своей структуре, но высококонсервативен для человека, мыши и морской свинки (Fujimoto et al., (1998) *Semin Immunol.* 10: 267). CD19 является частью белкового комплекса, обнаруживаемого на клеточной поверхности В-лимфоцитов. Белковый комплекс включает CD19, CD21 (рецептор комплемента, тип 2), CD81 (TAPA-1) и CD225 (Leu-13) (Fujimoto, см. выше).

CD19 является важным регулятором трансмембранных сигналов в В-клетках. Увеличение или уменьшение поверхностной плотности CD19 влияет на развитие и функцию В-клеток, что приводит к таким заболеваниям, как аутоиммунные заболевания или гипогаммаглобулинемия. Комплекс CD19 усиливает ответ В-клеток на антиген *in vivo* за счет перекрестного связывания двух отдельных комплексов передачи сигнала, обнаруживаемых на мембранах В-клеток. Два комплекса передачи сигнала, связанные с мембранными IgM и CD19, активируют фосфолипазу C (PLC) с помощью различных механизмов. Перекрестное связывание CD19 и рецепторов В-клеток снижает количество молекул IgM, необходимых для активации PLC. CD19 также функционирует как специализированный адаптерный белок для амплификации киназ семейства Arc (Hasegawa et al., (2001) *J Immunol* 167:3190).

Было продемонстрировано, что связывание CD19 как усиливает, так и ингибирует активацию и пролиферацию В-клеток, в зависимости от степени перекрестного связывания (Tedder, 1994, *Immunol. Today* 15:437). CD19 экспрессируется более чем в 90% В-клеточных лимфом, и предполагается, что он влияет на рост лимфом *in vitro* и *in vivo*.

Терапевтическое использование анти-CD19 ADC.

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

Продолжаются исследования, направленные на дальнейшее улучшение эффективности, переносимости и клинического использования анти-CD19 ADC. С этой целью авторы данного изобретения определили демонстрирующие клиническое преимущество вариантов комбинированной терапии, при которых анти-CD19 ADC вводят в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором PI3K или вторичным агентом.

Сущность изобретения

Авторы данного изобретения установили, что введение индивидууму комбинации анти-CD19 ADC и ингибитора PI3K или вторичного агента приводит к неожиданным клиническим преимуществам. Авторы данного изобретения дополнительно определили, что введение анти-CD19 ADC индивидууму, который либо проходил лечение, либо проходит лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом, приводит к синергетическому повышению эффективности лечения.

Соответственно, в первом аспекте данного описания предлагается способ выбора индивидуума,

подходящего для лечения анти-CD19 ADC, при этом указанного индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD19 ADC, если индивидуум получал лечение или получает лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом. Индивидуум может быть выбран для лечения, если он невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению ингибитором PI3K или вторичным агентом.

В другом аспекте данного описания предлагается способ лечения расстройства у индивидуума, при этом указанный способ включает выбор индивидуума, подходящего для лечения посредством способа по первому аспекту, а затем введение указанному индивидууму эффективного количества анти-CD19 ADC. Способ лечения может дополнительно включать введение ингибитором PI3K или вторичного агента в комбинации с анти-CD19 ADC.

В другом аспекте в описании предлагается способ лечения расстройства у индивидуума, при этом указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества анти-CD19 ADC и ингибитора PI3K или вторичного агента. Индивидуум может быть выбран для лечения в соответствии со способом согласно первому аспекту.

Указанное расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфоидную лимфому (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-в) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), например, положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ).

Анти-CD19 ADC может представлять собой ADCX19, описанный в данном документе.

Ингибитор PI3K может представлять собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб. Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) Бендамустин;
- (b) Леналидомид;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомид и салиноспирамид А; или
- (d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, BMN-673/талазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD19+ В-клетки.

Анти-CD19 ADC в описанных способах можно вводить перед ингибитором PI3K или вторичным агентом, одновременно с ингибитором PI3K или вторичным агентом, или после ингибитора PI3K или вторичного агента. Описанные способы могут включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В другом аспекте данного описания предложены анти-CD19 ADC или композиция, содержащая анти-CD19 ADC, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

В одном аспекте данного описания предложен ингибитор PI3K или вторичный агент, или композиция, содержащая ингибитор PI3K или вторичный агент, для применения в способе лечения, описанном в данном документе.

В дополнительном аспекте данного описания предложено применение анти-CD19 ADC, ингибитора PI3K или вторичного агента при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, при этом указанное лечение включает способ лечения, как описано в данном документе.

В другом аспекте данного описания предложена первая композиция, содержащая анти-CD19 ADC, для применения в способе лечения расстройства у индивидуума, в котором указанное лечение включает введение первой композиции в комбинации со второй композицией, содержащей ингибитор PI3K или вторичный агент.

В этом аспекте также предложена первая композиция, содержащая ингибитор PI3K или вторичный агент, для применения в способе лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает введение первой композиции в комбинации со второй композицией, содержащей анти-CD19 ADC.

Указанное расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфоидную лимфому (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-в) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), например, положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ).

Анти-CD19 ADC может представлять собой ADCX19, описанный в данном документе.

Ингибитор PI3K может представлять собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисибом, бу-парлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб. Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) Бендамустин;
- (b) Леналидомид;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомид и салиноспирамид А; или
- (d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, BMN-673/талазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD19+ В-клетки.

Первую композицию можно вводить перед второй композицией, одновременно со второй композицией или после второй композиции. Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В дополнительном аспекте данного изобретения предложено применение анти-CD19-ADC при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, причем лекарственное средство включает анти-CD19 ADC, и при этом лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей ингибитор PI3K или вторичный агент.

В этом аспекте также предложено применение ингибитора PI3K или вторичного агента при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, при этом лекарственное средство содержит ингибитор PI3K или вторичный агент, и при этом лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей анти-CD19 ADC.

Указанное расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфоидную лимфому (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-в) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), например, положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ).

Анти-CD19 ADC может представлять собой ADCX19, описанный в данном документе.

Ингибитор PI3K может представлять собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисибом, бу-парлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб. Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) Бендамустин;
- (b) Леналидомид;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомид и салиноспирамид А; или
- (d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, BMN-673/талазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD19+ В-клетки.

Лекарственное средство может быть введено до композиции, одновременно с композицией или после композиции. Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В другом аспекте данного изобретения предложен набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее анти-CD19 ADC;

листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом лечения, описанным в данном документе. Набор может дополнительно содержать второе лекарственное средство, содержащее ингибитор PI3K или вторичный агент.

В другом аспекте данного изобретения предложен набор, содержащий: первое лекарственное средство, содержащее анти-CD19 ADC;

второе лекарственное средство, содержащее ингибитор PI3K или вторичный агент и, необязательно, листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства индивидууму в комбинации со вторым лекарственным средством для лечения расстройства.

В этом аспекте также предложен набор, содержащий лекарственное средство, содержащее анти-CD19 ADC, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению лекарственного средства индиви-

дууму в комбинации с композицией, содержащей ингибитор PI3K или вторичный агент, для лечения расстройства.

Кроме того, в этом аспекте предложен набор, содержащий лекарственное средство, содержащее ингибитор PI3K или вторичный агент, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению лекарственного средства индивидууму в комбинации с композицией, содержащей анти-CD19 ADC, для лечения расстройства.

Указанное расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфоидную лимфому (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-в) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), например, положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ).

Анти-CD19 ADC может представлять собой ADCX19, описанный в данном документе.

Ингибитор PI3K может представлять собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисибом, бупарлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб. Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) Бендамустин;
- (b) Леналидомид;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и салиноспирамид А; или
- (d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, BMN-673/талазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD19+ В-клетки.

Лекарственное средство или композиция, содержащая анти-CD19 ADC, может быть введена перед лекарственным средством или композицией, содержащей ингибитор PI3K или вторичный агент, одновременно с лекарственным средством или композицией, содержащей ингибитор PI3K или вторичный агент, или после лекарственного средства или композиции, содержащей ингибитор PI3K или вторичный агент. Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В еще одном дополнительном аспекте в данном изобретении предложена композиция анти-CD19 ADC и ингибитор PI3K или вторичный агент.

В этом аспекте в данном изобретении также предложен способ лечения расстройства у индивидуума, при этом указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей анти-CD19 ADC и ингибитор PI3K или вторичный агент.

В этом аспекте в данном изобретении также предложена композиция, содержащая анти-CD19 ADC и ингибитор PI3K или вторичный агент, для применения в способе лечения расстройства у индивидуума.

В этом аспекте в данном изобретении также предложено применение композиции, содержащей анти-CD19 ADC и ингибитор PI3K или вторичный агент, при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума.

В этом аспекте в данном изобретении также предложен набор, содержащий композицию, содержащую анти-CD19 ADC и ингибитор PI3K или вторичный агент, а также набор инструкций по введению лекарственного средства индивидууму для лечения расстройства.

Указанное расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфоидную лимфому (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-в) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), например, положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ).

Анти-CD19-ADC может представлять собой ADCX19, как описано в данном документе.

Ингибитор PI3K может представлять собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисибом, бупарлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб. Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) Бендамустин;
- (b) Леналидомид;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и салиноспирамид А; или

(d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, VMN-673/галазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD19+ В-клетки.

Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

Подробное описание сущности изобретения

Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC).

Данное изобретение относится к повышенной эффективности комбинаций ADC и ингибитора PI3K или вторичного агента.

ADC может доставлять лекарственное средство в целевое место. Целевое место предпочтительно представляет собой популяцию пролиферативных клеток. Антитело представляет собой антитело к антигену, присутствующему в популяции пролиферативных клеток. В одном аспекте антиген отсутствует или присутствует на пониженном уровне в популяции - непролиферативных клеток по сравнению с количеством антигена, присутствующим в популяции пролиферативных клеток, например, в популяции опухолевых клеток.

ADC может содержать линкер, который может расщепляться, чтобы высвободить лекарственное средство в целевом месте. Лекарственное средство может представлять собой соединение, выбранное из RelA, RelB, RelC, RelD или RelE. Таким образом, конъюгат можно использовать для выборочной доставки соединения RelA, RelB, RelC, RelD или RelE в целевое место.

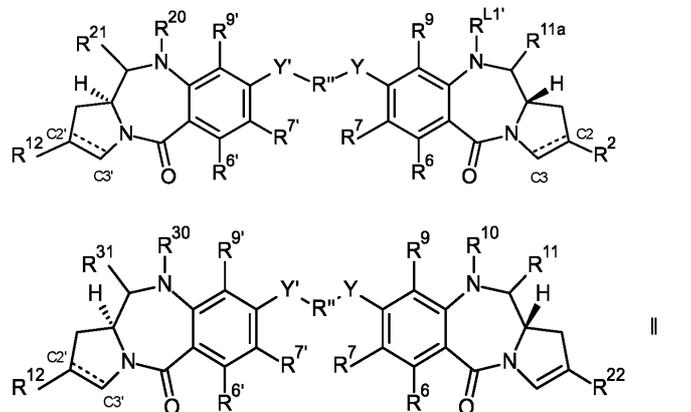
Линкер может быть расщеплен ферментом, присутствующим в целевом месте.

Данное изобретение, в частности, относится к лечению при помощи анти-CD19 ADC, описанного в WO2014/057117 и как описано в данном документе.

анти-CD19 ADC.

В контексте данного документа термины "анти-CD19 ADC" и "CD19-ADC" относятся к ADC, в котором компонент антитела представляет собой антитело к CD19. Термин "PBD-ADC" относится к ADC, в котором лекарственный компонент представляет собой активную нагрузку пирролобензодиазепином (PBD). Термин "анти-CD19-ADC" относится к ADC, в котором компонент антитела представляет собой антитело к CD19, а компонент лекарственного средства представляет собой активную нагрузку PBD.

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



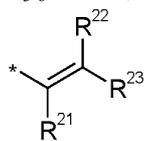
где:

L представляет собой антитело (Ab - англ.: antibody), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD19;

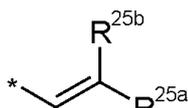
когда между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из: (ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

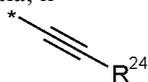
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;



(id) , причем каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбраны из H, C₁₋₃ насыщенного алкила C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, где общее количество атомов углерода в R¹² группе составляет не более чем 5;

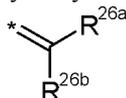


(ie) , где один из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и



(if) , где R^{24} выбран из: H; C_{1-3} насыщенного алкила; C_{2-3} алкенила; C_{2-3} алкинила; циклопропила; фенила, который необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

где между $C2'$ и $C3'$ присутствует одинарная связь,



R^{12} представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} 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} алкаламида и C_{1-4} алкилового сложного эфира или, где один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C_{1-4} алкилового сложного эфира;

R^6 и R^9 независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', нитро, Me_3Sn и галогенида;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C_{1-12} алкильной, C_{3-20} гетероциклической и C_{5-20} арильной групп;

R^7 выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NHRR', нитро, Me_3Sn и галогена;

R'' представляет собой C_{3-12} алкильную группу, цепь которой может прерываться одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C_{1-4} алкил), и/или ароматические кольца, например, бензол или пиридин;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R^6 , R^7 , R^9 выбраны из тех же групп, что и R^6 , R^7 и R^9 соответственно;

[Формула I].

$R^{L1'}$ представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A , где R^A представляет собой C_{1-4} алкил и SO_2M , где z равно 2 или 3, и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R^{20} и R^{21} либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R^{20} выбран из H и R^C , где R^C представляет собой блокирующую группу;

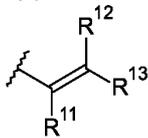
R^{21} выбран из OH, OR^A и SO_2M ;

где между C2 и C3 присутствует двойная связь, R^2 выбран из группы, состоящей из:

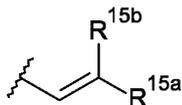
(ia) C_{5-10} арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C_{1-7} алкил, C_{3-7} гетероциклил и бис-окси- C_{1-3} алкилен;

(ib) C_{1-5} насыщенного алифатического алкила;

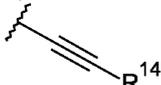
(ic) C_{3-6} насыщенного циклоалкила;



(id) , причем каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из H, C_{1-3} насыщенного алкила; C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила и циклопропила, при этом общее количество атомов углерода в R^2 группе составляет не более чем 5;

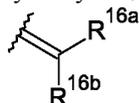


(ie) , где один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и



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

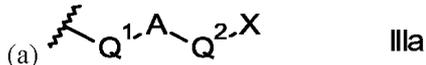
где между C2 и C3 присутствует одинарная связь,



R^2 представляет собой 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, где один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C_{1-4} алкилового сложного эфира.

[Формула II].

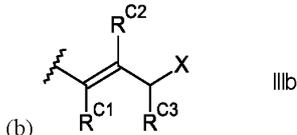
R^{22} имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



где A представляет собой C_{5-7} арильную группу и одно из двух

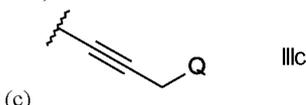
(i) Q^1 представляет собой одинарную связь, и Q^2 выбран из одинарной связи и $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, и n равно от 1 до 3; или

(ii) Q^1 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$, и Q^2 представляет собой одинарную связь;



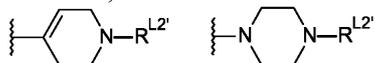
где;

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



где Q выбран из $\text{O}-R^{L2'}$, $\text{S}-R^{L2'}$ и $\text{NR}^N-R^{L2'}$, и R^N выбран из H, метила и этила,

X выбран из группы, включающей: $\text{O}-R^{L2'}$, $\text{S}-R^{L2'}$, $\text{CO}_2-R^{L2'}$, $\text{CO}-R^{L2'}$, $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R^{L2'}$, $\text{NHNH}-R^{L2'}$, $\text{CONHNH}-R^{L2'}$,



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

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

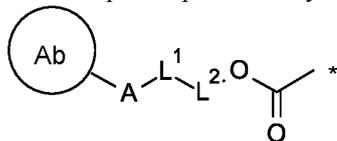
R^{10} и R^{11} либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R^{10} представляет собой H и 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 и R^{31} выбран из OH, OR^A и SO_2M .

В некоторых вариантах осуществления $\text{L}-R^{L1'}$ или $\text{L}-R^{L2'}$ представляет собой группу:

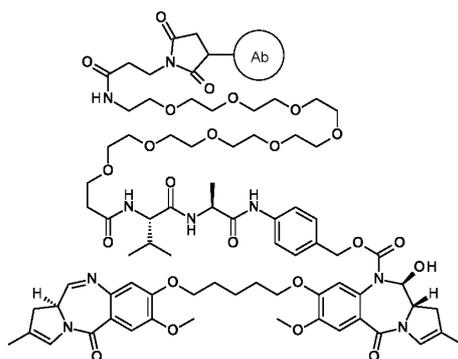


где звездочка указывает на точку присоединения к PBD, Ab представляет собой антитело, L^1 представляет собой расщепляемый линкер, A представляет собой соединяющую группу, соединяющую L^1 с антителом, L^2 представляет собой ковалентную связь или вместе с $-\text{OC}(=\text{O})-$ образует саморасщепляющийся линкер.

В некоторых из этих вариантов осуществления L^1 расщепляется ферментом.

Ранее было показано, что такие ADC применимы при лечении рака, экспрессирующего CD19 (см., например, WO2014/057117, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки).

Термин "анти-CD19-ADC" может включать любой вариант осуществления, описанный в WO2014/057117. В частности, в предпочтительных вариантах осуществления ADC может иметь химическую структуру:



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

Антитело может содержать домен VH, имеющий последовательность согласно любой из SEQ ID NO. 1, 2, 3, 4, 5 или 6, необязательно дополнительно содержащее домен VL, имеющий последовательность согласно любой из SEQ ID NO. 7, 8, 9, 10, 11 или 12.

В некоторых аспектах компонент антитела анти-CD19-ADC 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.

В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 2. В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 8.

В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, при этом домен VH имеет последовательность SEQ ID NO. 2, а домен VL имеет последовательность SEQ ID NO. 8.

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

В предпочтительных вариантах осуществления, 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.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO. 13, и легкую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO. 14.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, предпочтительно IgG1,κ.

В некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой антитело RB4v1.2, описанное в WO2014/057117.

В одном аспекте антитело представляет собой описанное в данном документе антитело, которое было модифицировано (или дополнительно модифицировано), как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой гуманизированное, деиммунизированное антитело или версию антитела с измененной поверхностью, описанного в данном документе.

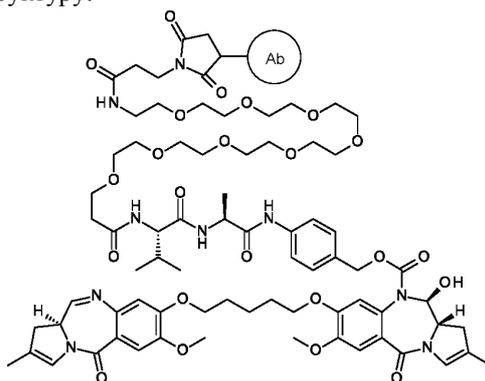
Наиболее предпочтительным анти-CD19-ADC для применения с аспектами данного описания является ADCx19, как описано в данном документе ниже.

Вторым предпочтительным анти-CD19-ADC для применения с аспектами данного описания является ADCT-402 (Лонкастуксимаб тецирин).

ADCx19.

ADCx19 представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из гуманизированного антитела против человеческого CD19, присоединенного к пирролобензодиазепиновой (PBD) бооголовке через расщепляемый линкер. Механизм действия ADCX19 зависит от связывания CD19. Антитело, специфическое к CD19, нацеливает конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) на клетки, экспрессирующие CD19. После связывания ADC интернализуется и транспортируется в лизосому, где чувствительный к протеазе линкер расщепляется, и свободный димер PBD высвобождается внутри целевой клетки. Высвобожденный димер PBD ингибирует транскрипцию избирательным образом за счет прямого ингибирования РНК-полимеразы или ингибирования взаимодействия связанных факторов транскрипции. Димер PBD образует ковалентные поперечные связи, которые не искажают двойную спираль ДНК и не распознаются факторами эксцизиэкцизионной репарации нуклеотидов, обеспечивая более длительный эффективный период (Hartley 2011).

Он имеет химическую структуру:



Ab представляет собой антитело RB4v1.2 (антитело с последовательностями VH и VL SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 8, соответственно). Это антитело синтезировано, как описано в WO2014/057117 (RB4v1.2-E), и обычно имеет DAR (соотношение лекарственного средства к антителу) $2 \pm 0,3$.

Связывание CD19.

В контексте данного документа термин "связывает CD19" означает, что антитело связывает CD19 с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (БСА, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD19 с константой ассоциации (K_a) в по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 или 10^6 раз большей, чем константа ассоциации антитела для БСА при измерении в физиологических условиях. Антитела согласно данному изобретению могут связывать CD19 с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может связывать CD19 с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

В некоторых вариантах осуществления полипептид CD19 соответствует номеру доступа в Genbank NP_001171569, версия № NP_001171569.1 GI: 296010921, дата обновления записи: 10 сентября 2012 г., 12:43. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CD19, соответствует номеру доступа в Genbank NM_001178098, версия № NM_001178098.1 GI: 296010920, дата обновления записи: 10 сентября 2012 г., 12:43. В некоторых вариантах осуществления, полипептид CD19 соответствует номеру доступа в Uniprot/Swiss-Prot P15391.

Ингибиторы PI3K.

Семейство ферментов PI 3-киназы класса I у позвоночных включает четыре различных вида белков примерно 110 кДа (p110 α , p110 β , p110 δ и p110 γ). Большинство структурных особенностей и субстратная специфичность являются общими для всех ферментов класса I (Rameh and Cantley, 1999; Fry, 2001; Katso et al, 2001). In vitro, все PI 3-киназы класса I способны фосфорилировать PtdIns в PtdIns(3)P, PtdIns(4)P в PtdIns(3,4)P2 и PtdIns(4,5)P2 в PtdIns(3,4,5)P3, при этом PtdIns(4,5)P2 считается предпочтительным липидным субстратом in vivo. PI 3-киназы класса I в основном находятся в цитозоле в покоящихся клетках, но при стимуляции рекрутируются на мембраны через взаимодействия с рецепторами или адапторными белками. Считается, что они функционируют главным образом на плазматической мембране, но были сообщения о PI 3-киназах класса I, ассоциированных с везикулярными и ядерными мембранами (Rameh and Cantley, 1999; Fry, 2001; Katso et al., 2001). Клеточные роли PI 3-киназ класса I разнообразны, с фактическими данными, связывающими их с размером клеток, подвижностью, выживанием и пролиферацией в ответ на многочисленные сигнальные системы во многих различных типах клеток (Fry, 2001; Katso et al., 2001). Семейство класса I подразделяется на две группы на основе их регуляторных партнеров и механизмов активации.

Хотя PI3K была первоначально охарактеризована два десятилетия назад через ее связывание с онкогенами и активированными RTK (обзор в публикации Zhao JJ et al., 2006), ее связь с раком человека была установлена лишь в конце 1990-х годов, когда было продемонстрировано, что опухолевый супрессор PTEN функционирует как PI3-липидная фосфатаза. Недавние комплексные геномные анализы рака продемонстрировали, что многие компоненты пути PI3K часто мутируют или изменяются при общераспространенных раковых заболеваниях человека, что подчеркивает важность этого пути при раке (см. Публикацию Wood LD, et al. Science. 2007; Sun Y, et al. Science. 2004).

Термин "ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы" (ингибиторы PI3K) используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность PI3K.

В контексте данного документа термин "специфически связывает PI3K" означает, что агент связывает PI3K с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (БСА, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает PI3K с кон-

стантой ассоциации (K_a) 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 агента для БСА при измерении в физиологических условиях. Агенты могут связывать РІЗК с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать РІЗК с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

Ингибиторы РІЗК, подходящие для применения в данном описании, включают:

а) копанлисиб.

i. Номер CAS → 1032568-63-0,

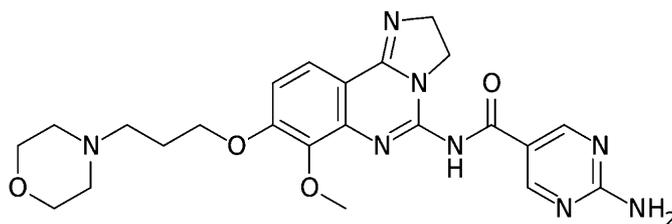
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB12483,

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → WI6V529FZ9,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула I: копанлисиб, 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид.

b) иделалисиб.

i. Номер CAS → 870281-82-6,

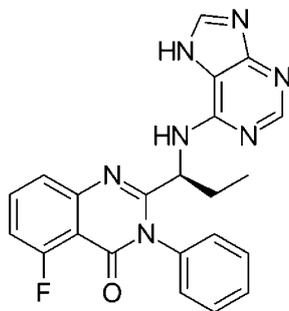
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB09054,

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → YG57I8T5M0,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула II: иделалисиб, 5-фтор-3-фенил-2-[(1S)-1-(7H-пурин-6-иламино)пропил]-4(3H)-хиназолинон.

с) дувелисиб.

i. Номер CAS → 1201438-56-3,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

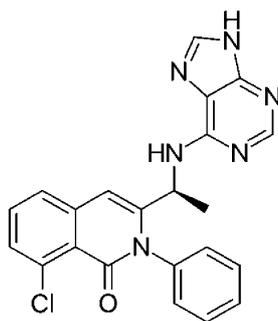
ii. Ссылка на DrugBank → DB11952,

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 610V23S0JI,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).

047973



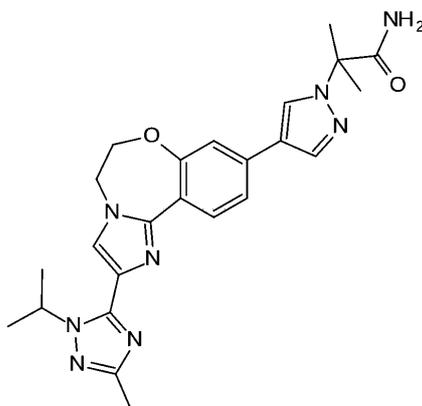
Формула III: дувелисиб, 8-хлор-2-фенил-3-[(1S)-1-(3H-пурин-6-иламино)этил]-1(2H)-изохинолинон.
d) Таселисиб.

i. Номер CAS → 1282512-48-4,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → L08J2O299M,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула IV: таселисиб, 2-{4-[2-(1-изопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]-1H-пиразол-1-ил}-2-метилпропанамид.

е) Бупарлисиб.

i. Номер CAS → 944396-07-0,

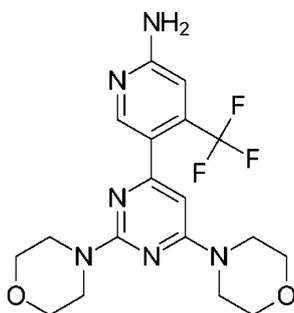
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB11666,

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 0ZM2Z182GD,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула V: бупарлисиб, 5-[2,6-бис(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин.

f) Алпелисиб.

i. Номер CAS → 1217486-61-7,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

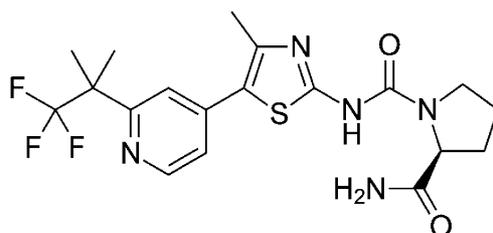
ii. Ссылка на DrugBank →

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 08W5N2C97Q,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).

047973



Формула VI: алпелисиб, (2S)-1-N-[4-метил-5-[2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1,2-дикарбоксамид.

g) Умбралисиб.

i. Номер CAS → 1532533-67-7,

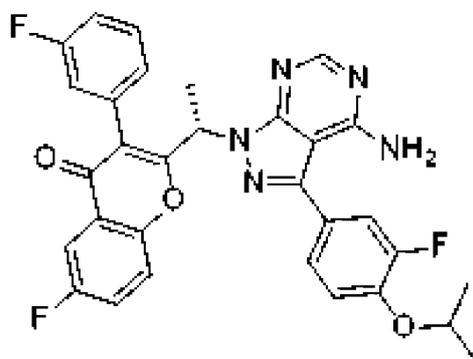
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB14989,

(см. <https://www.drugbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 38073MQB2A,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула VII: умбралисиб, (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

h) Дактолисиб.

i. Номер CAS → 915019-65-7,

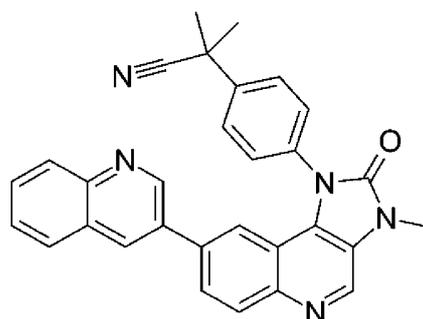
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB11651,

(см. <https://www.drugbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → RUJ6Z9Y0DT,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула VIII: дактолисиб, 2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил]фенил}пропаннитрил.

i) Воксталисиб.

i. Номер CAS → 934493-76-2,

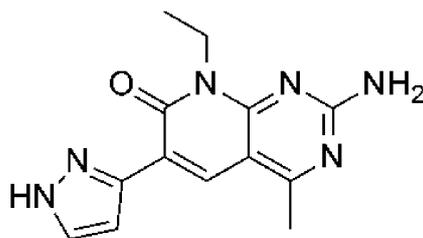
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB12400,

(см. <https://www.drugbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → CVL1685GPH,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула IX: 2-амино-8-этил-4-метил-6-(1H-пиразол-5-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

Предпочтительно ингибитор Р1ЗК представляет собой иделалисиб или копанлисиб. Наиболее предпочтительно ингибитор Р1ЗК представляет собой иделалисиб.

Вторичные агенты.

Недавняя разработка агентов, повышающих противоопухолевый иммунитет, быстро меняет подходы к лечению широкого спектра видов рака. Однако эти варианты лечения не являются эффективными для всех типов рака, при этом ответы на лечение часто непродолжительны, с незначительной или вообще отсутствующей пользой у многих пациентов. Преобладающее утверждение в области онкологии заключается в том, что только с помощью комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими вариантами лечения в конечном итоге можно вылечить пациентов с раком.

ADC хорошо переносится и активен при различных типах рака и, вероятно, будет одним из компонентов комбинированной терапии, которая увеличивает скорость ответа и продолжительность лечения. Целью этого изобретения является объединение ADC со вторичным агентом.

Вторичный агент, как описано в данном документе, может быть иммуноонкологическим препаратом (IO).

Иммуноонкологические препараты (IO), представляющие собой терапию рака, при которой иммунная система организма помогает бороться с раком, обуславливали повышенную стойкость противоопухолевого ответа. Существуют различные типы IO, включая, помимо прочего, ингибиторы PD1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы CLTL4, агонисты G1TR и агонисты OX40. Из-за того, что значительная часть пациентов не излечивается с помощью иммунотерапии одним агентом и в конечном итоге у них возникает рецидив, необходимо комбинированное лечение с альтернативными препаратами IO или другими терапевтическими методами (см. публикацию KS Peggs et al.2009, *Clinical and Experimental Immunology*, 157: 9-19 [doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03912.x]; DM Pardoll 2012 [doi:10.1038/nrc3239]).

Иммуногенная гибель клеток (ICD) представляет собой особую форму гибели клеток, которая стимулирует иммунный ответ против антигенов мертвых клеток (высвобождаемых погибающими клетками), и считается одним из лучших способов, с помощью которого можно вызвать адаптивный иммунный ответ и повысить эффективность противоракового лечения. Этот процесс часто оказывается неоптимальным и требует использования комбинаторных стратегий, направленных на восстановление полной иммуногенности гибели клеток в терапевтических целях. Существует несколько противоопухолевых агентов, которые могут вызывать ICD, такие как различные антрациклины (включая доксорубин, эпирубин и идарубин), алкилирующие агенты (включая оксалиплатин и циклофосфамид), митоксантрон, ингибитор топоизомеразы II, и ингибитор протеасом бортезомиб.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство, включая конъюгаты с активной частью PBD, могут быть особенно подходящими в качестве партнеров в комбинации, потому что они более нацелены по сравнению с традиционной химиотерапией и, как ожидается, обеспечат повышенную презентацию антигена для инфильтрирующих Т-клеток, как было продемонстрировано для ADC на основе ауристинина.

Таким образом, комбинирование ADC с IO дает двойную пользу: с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать опухоль, экспрессирующую мишень, обеспечивая немедленную противоопухолевую активность, а с другой стороны, иммуногенная гибель клеток, вызванная ADC-опосредованным уничтожением клеток, может усилить более сильный и устойчивый адаптивный иммунный ответ по сравнению с тем, когда IO вводится в качестве монотерапии.

Чтобы продемонстрировать, что анти-CD19 ADC функционируют синергетически с вторичным агентом, панель клеточных линий CD19 (+) совместно обрабатывали диапазоном концентраций как анти-CD19 ADC, так и вторичного агента. В качестве отрицательного контроля ту же самую панель клеточных линий обрабатывали диапазоном концентраций вторичного агента или диапазоном концентраций анти-CD19 ADC и носителя. После инкубации измеряли два параметра: количество поверхностного CD19 (определенное с помощью проточной цитометрии) и цитотоксичность комбинаций *in vitro* (определенная с помощью анализов MTS). Для определения цитотоксичности, жизнеспособность клеток измеряли путем добавления MTS в лунку и инкубировали в течение 4 часов при 37°C. Рассчитывали процент жизнеспособности клеток по сравнению с необработанным контролем. Цитотоксический синергизм рассчитывали путем преобразования данных о жизнеспособности клеток в долю погибших клеток и вычисления показателя аддитивности с использованием программы анализа CalcuSyn.

Вторичный агент может представлять собой:

(a) Бендамустин;

(b) Леналидомид;

(c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опростомиб и салиноспирамид А; или

(d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, BMN-673/галазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Каждый из этих классов вторичных агентов более подробно описан ниже.

Бендамустин.

Бендамустин представляет собой бифункциональное производное мехлорэтамидина, способное образовывать электрофильные алкильные группы, которые ковалентно связываются с другими молекулами. Благодаря этой функции в качестве алкилирующего агента бендамустин обеспечивает внутри- и межклеточные сшивки между основаниями ДНК, что приводит к гибели клетки. Препарат активен как в отношении активных, так и неподвижных клеток.

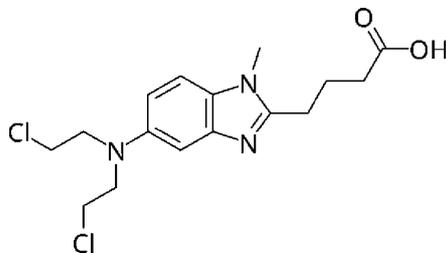
Бендамустин показан для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и вялотекущей В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ), которая прогрессировала во время или в течение шести месяцев лечения ритуксимабом или режимом, содержащим ритуксимаб.

1. Номер CAS → 16506-27-7,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 9266D9P3PQ,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула X: Бендамустин, 4-[5-[бис(2-хлорэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил]бутановая кислота. Леналидомид.

Леналидомид представляет собой аналог талидомида с усиленным иммуномодулирующим и антиангиогенным действием, который не вызывает возникновения большинства типичных нежелательных явлений, ассоциированных с талидомидом.

При миелодиспластических синдромах (МДС) этот препарат применяли в основном в условиях низкого и среднего риска 1 IPSS. Несколько клинических исследований продемонстрировали его способность вызывать как эритроидный, так и цитогенетический ответы в этих группах заболеваний. В клиническом исследовании пациентов с хромосомной аномалией del(5q) лечение леналидомидом способствовало независимости от трансфузии эритроцитов (RBC) у 67% пациентов. Более того, 45% пациентов достигли полной цитогенетической ремиссии, а 28% - незначительной цитогенетической ремиссии. Этот результат не зависел от сложности кариотипа. Леналидомид также может вызывать длительную ремиссию у пациентов с del(5q) с повышенным количеством медуллярных бластов. Среди пациентов без del(5q), 43% пациентов с подтвержденным низким и средним риском 1 достигли от трансфузии или снижения по меньшей мере на 50% уровней трансфузии эритроцитов по сравнению с периодом до лечения.

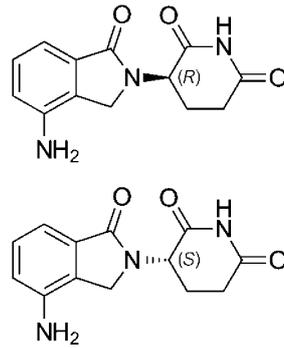
Нежелательные явления возникают часто, но поддаются лечению и включают нейтропению и тромбоцитопению, зуд, сыпь, диарею и другие. Леналидомид может зарекомендовать себя как важный компонент терапевтических средств для лечения МДС. Комбинированная терапия с цитокинами, деметилирующими агентами, ингибиторами тирозинкиназы или химиотерапией изучается и может продемонстрировать дополнительную пользу при МДС как с низким, так и с высоким риском (см. Giagounidis et al., Ther Clin Risk Manag. 2007 Aug; 3(4): 553-562).

i. Номер CAS → 191732-72-6,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → F0P408N6V4,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XI: Леналидомид, 3-(7-амино-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион.
Ингибиторы протеасом.

Протеасома представляет собой большой белковый комплекс, ответственный за деградацию внутриклеточных белков, процесс, требующий метаболической энергии. Полимеризация убиквитина, ключевой молекулы, которая, как известно, функционирует совместно с протеасомой, служит сигналом деградации для множества целевых белков; разрушение белка инициируется ковалентным присоединением цепи, состоящей из нескольких копий убиквитина (более четырех молекул убиквитина), через согласованные действия сети белков, включая E1 (убиквитин-активирующий), E2 (убиквитин-конъюгирующий) и E3 (убиквитин-лигирующий) ферменты. Полимеризованная цепь убиквитина действует как сигнал, который доставляет целевые белки к протеасоме, где субстрат протеолитически расщепляется. Для точного отбора белков с помощью этой каскадной системы мобилизуются многочисленные ферменты (например, 2 белка E1, примерно 30 белков E2 и более 500 различных видов E3 у людей). Набор белков E3 очень разнообразен, поскольку каждый фермент E3 обычно избирательно распознает белковый субстрат для убиквитилирования (см. публикацию Tanaka 2009, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009 Jan; 85(1): 12-36 и ссылки в ней).

Убиквитин-протеасомная система (UPS) контролирует почти все основные клеточные процессы, такие как прохождение клеточного цикла, передачу сигнала, гибель клеток, иммунные ответы, метаболизм, контроль качества и развитие белков - путем деградации коротко живущих регуляторных или структурно aberrантных белков.

Эти процессы регуляции белков важны также при раке, и, таким образом, протеасома является важным регулятором канцерогенеза. Раковые патологии включает множество клеток, которые, согласно теории раковых стволовых клеток, происходят от небольшого процента раковых стволовых клеток, также называемых опухоль-иницирующими клетками. Эти клетки составляют подмножества, которые обладают способностью распространять все разнообразные раковые патологии и повторно заселять опухоли после цитостатической терапии. Протеасома играет роль в клеточных процессах в раковых стволовых клетках, но было обнаружено, что в них она имеет меньшую функцию по сравнению с остальными раковыми клетками. В частности, сообщалось, что протеасома играет роль в пролиферации и плюрипотентности, которая является определяющей характеристикой раковых клеток и раковых стволовых клеток (см. публикацию Voutsadakis et al., Tumor Biology, Mar. 2017).

Термин "ингибиторы протеасом" используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность компонента протеасомы.

В контексте данного документа термин "специфически связывает компонент протеасомы" означает, что агент связывает компонент протеасомы с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (БСА, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает компонент протеасомы с константой ассоциации (K_a) 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 агента для БСА при измерении в физиологических условиях. Указанные агенты могут связывать компонент протеасомы с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать компонент протеасомы с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

Ингибиторы протеасом, подходящие для применения в данном описании, включают:

а) бортезомиб.

i. Номер CAS → 179324-69-7,

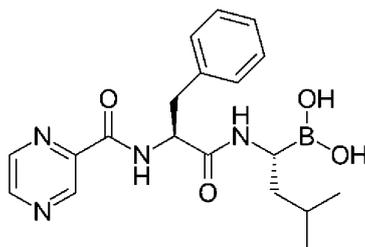
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB00188,

(см. <https://www.drugbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 69G8BD63PP,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XII: бортезомиб, [(1R)-3-метил-1-((2S)-3-фенил-2-[(пирозин-2-илкарбонил)амино]пропаноил)амино)бутил]бороновая кислота.

b) карфилзомиб.

i. Номер CAS → 868540-17-4,

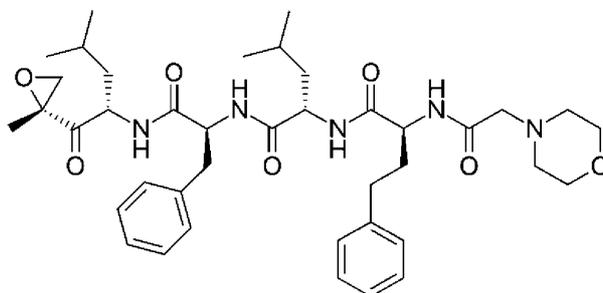
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB08889,

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 72X6E3J5AR,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XIII: карфилзомиб, (2S)-4-метил-N-[(2S)-1-[[2(2S)-4-метил-1-[(2R)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопентан-2-ил]амино]-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-2-[[2(2S)-2-[(2-морфолин-4-илацетил)амино]-4-фенилбутаноил]амино]пентанамид.

c) Иксазомиб.

i. Номер CAS → 1072833-77-2,

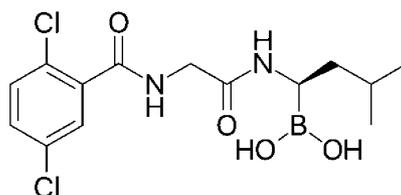
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB09570,

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 71050168A2,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XIV: иксазомиб, N2-(2,5-дихлорбензоил)-N-[(1R)-1-(дигидроксиборил)-3-метилбутил]глицинамид.

d) Опроззомиб.

i. Номер CAS → 935888-69-0,

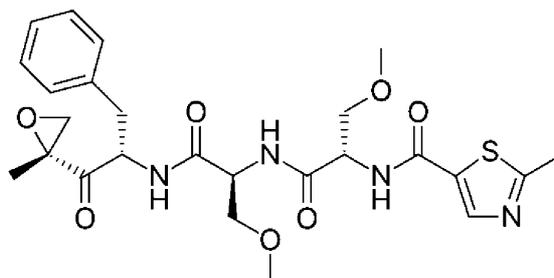
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB11991,

(см. <https://www.dragbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → MZ37792Y8J,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XV: опрозомиб, N-[(2S)-3-метокси-1-[[[(2S)-3-метокси-1-[[[(2S)-1-[(2R)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]амино]-1-оксопропан-2-ил]амино]-1-оксопропан-2-ил]-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид.

е) Салиноспорамид А.

i. Номер CAS → 437742-34-2,

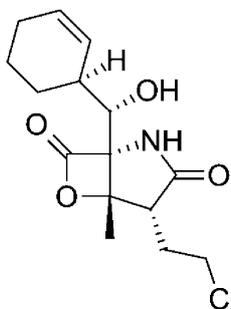
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на DrugBank → DB11762,

(см. <https://www.drugbank.ca/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 703P9YDP7F,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XVI: салиноспорамид А, (4R,5S)-4-(2-хлорэтил)-1-((1S)-циклогекс-2-енил(гидрокси)метил)-5-метил-6-окса-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3,7-дион.

Ингибиторы PARP.

Поли(аденозиндифосфат[ADP])рибоза-полимераза (PARP) представляет собой семейство ферментов, участвующих в широком спектре клеточных функций, включая транскрипцию ДНК, реакцию на повреждение ДНК, поддержание стабильности генома, регуляцию клеточного цикла и гибель клеток. PARP-1 является наиболее распространенным и лучше всего охарактеризованным белком этой группы. В онкологии в центре внимания была его неотъемлемая роль в репарации однонитевых разрывов ДНК (SSB) посредством пути эксцизионной репарации оснований (BER), и были разработаны несколько ингибиторов PARP-1 (PARPi) (включая, помимо прочего, олапариб, CEP-9722, талазопариб, рукапариб, инипариб, велипариб и нирапариб), которые проходят клинические испытания. В терапии рака, PARPi действует, главным образом, путем предотвращения восстановления повреждений ДНК, что в конечном итоге приводит к гибели клеток.

PARP состоит из четырех представляющих интерес доменов: ДНК-связывающего домена, расщепленного каспазой домена, домена авто-модификации и каталитического домена. ДНК-связывающий домен состоит из двух мотивов "цинковые пальцы". В присутствии поврежденной ДНК (вырезанные пары оснований) ДНК-связывающий домен будет связывать ДНК и вызывать конформационный сдвиг. Было продемонстрировано, что это связывание происходит независимо от других доменов. Это является неотъемлемой частью модели запрограммированной гибели клеток, основанной на ингибировании расщепления каспазой PARP. Домен авто-модификации отвечает за высвобождение белка из ДНК после катализа. Кроме того, он играет важную роль в инактивации, индуцированной расщеплением.

PARP находится в ядре клетки. Основная роль заключается в обнаружении и иницировании медленного клеточного ответа на метаболические, химические или радиационно-индуцированные разрывы одноцепочечной ДНК (SSB) путем передачи сигналов ферментативному механизму, участвующему в репарации SSB. Как только PARP обнаруживает SSB, он связывается с ДНК, претерпевает структурные изменения и начинает синтез полимерной цепи аденозиндифосфат-рибозы (поли(ADP-рибоза) или PAR), которая действует как сигнал для других ДНК-останавливающих ферментов. Целевые ферменты включают ДНК-лигазу III (LigIII), ДНК-полимеразу бета (polβ) и каркасные белки, такие как ген 1, перекрестно комплементирующий рентгеновские лучи (XRCC1). После восстановления, цепи PAR разрушаются с помощью поли(ADP-рибозы) гликогидролазы (PARG).

NAD⁺ необходим в качестве субстрата для образования мономеров ADP-рибозы. Считается, что чрезмерная активация PARP может деплетировать запасы клеточного NAD⁺ и вызывать прогрессирующее истощение ATP и некротическую гибель клеток, поскольку окисление глюкозы ингибируется. Но совсем недавно было высказано предположение о том, что ингибирование активности гексокиназы приводит к дефектам гликолиза, (см. Andrabi, PNAS 2014). Следует обратить внимание, что PARP инактивируется расщеплением каспазой-3 в ходе запрограммированной гибели клеток.

Ферменты PARP важны для ряда клеточных функций, включая экспрессию воспалительных генов: PARP1 необходим для индукции экспрессии гена ICAM-1 гладкомышечными клетками в ответ на TNF.

PBD представляет собой класс природных противоопухолевых антибиотиков, обнаруженных в *Streptomyces*. Димеры PBD проявляют свой цитотоксический механизм действия посредством сшивания двух цепей ДНК, что приводит к блокаде репликации и гибели опухолевых клеток. Важно отметить, что поперечные связи, образованные димерами PBD, относительно не искажают структуру ДНК, что делает их скрытыми для механизмов репарации ДНК, которые часто нарушены в опухолях человека, в отличие от нормальных тканей.

Преимущество комбинации ADC на основе PBD с PARPi (включая, помимо прочего, олапариб, CEP-9722, талазопариб, рукапариб, инипариб, велипариб и нирапариб) заключается в том, что восстановление ДНК, поврежденной димерами PBD, блокируется ингибированием PARP, что приводит к накоплению повреждений ДНК, обуславливающих гибель раковых клеток.

Чтобы продемонстрировать, что обработка линий клеток, полученных из солидных опухолей, с помощью ADC на основе PBD и PARPi оказывает аддитивный или синергетический противоопухолевый эффект, панель линий клеток, полученных из солидных опухолей, будут обрабатываться диапазоном концентраций каждого ADC и PARPi. После инкубации будет измеряться цитотоксичность комбинаций *in vitro* (что определяется с помощью тестов CellTiter-Glo® или MTS). Цитотоксический синергизм рассчитывали путем преобразования данных о жизнеспособности клеток в долю погибших клеток и вычисления показателя аддитивности с использованием программы анализа CalcuSyn.

"Ингибитор PARP" означает, что любое химическое соединение или биологическая молекула снижает активность PARP.

Для изучения степени ингибирования, например, активности PARP, образцы или пробы, содержащие, например, указанный белок, ген, клетку или организм, обрабатывают потенциальным активирующим или ингибирующим агентом и сравнивают с контрольными образцами, обработанными неактивной контрольной молекулой. Контрольным образцам присваивается значение относительной активности 100%. Ингибирование достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет 90% или менее, типично 85% или менее, более типично 80% или менее, наиболее типично 75% или менее, в общем случае 70% или менее, в более общем случае 65% или менее, в наиболее общем случае 60% или менее, как правило, 55% или менее, обычно 50% или менее, чаще 45% или менее, наиболее часто 40% или менее, предпочтительно 35% или менее, более предпочтительно 30% или менее, еще более предпочтительно 25% или менее и наиболее предпочтительно менее чем 20%.

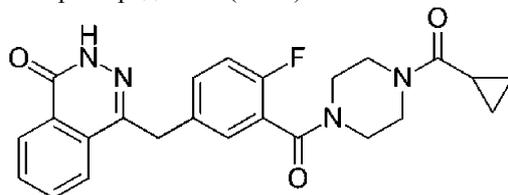
Специфические PARPi, подходящие для применения в данном изобретении, включают:

а) Олапариб.

i. Номер CAS → 763113-22-0.

ii. Ссылка на NCBI Pubchem → 23725625.

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → WOH1JD9AR8.

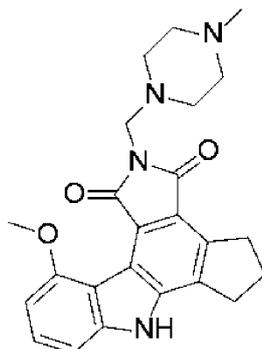


Формула XVII, олапариб: 4-[(3-[(4-циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил)-4-фторфенил]метил(2H)фталазин-1-он.

б) CEP-9722.

1. Номер CAS → 916574-83-9,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).



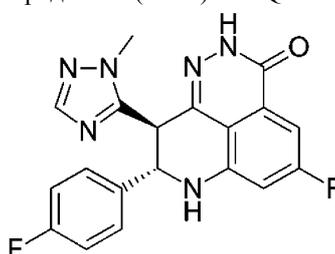
Формула XVIII, CEP-9722: 11-метокси-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[а]пирроло[3,4-с]карбазол-1,3(2H)-дион.

с) VMN-673/талазопариб.

i. Номер CAS → 1207456-01-6,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 9QHХ048FRV.



Формула XIX, талазопариб: (8S, 9R)-5-фтор-8-(4-фторфенил)-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,7,8,9-тетрагидро-3H-пиридо[4,3,2-де]фталазин-3-он.

d) Рукапариб.

i. Номер CAS → 283173-50-2,

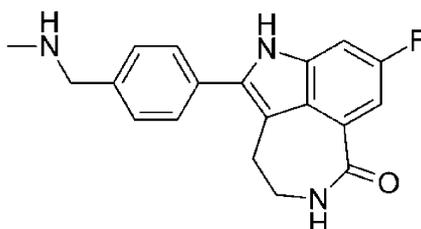
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на NCBI Pubchem → 9931954,

(см. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 8237F3U7EH,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XX, Рукапариб: 8-фтор-2-{4-[(метиламино)метил]фенил}-1,3,4,5-тетрагидро-6H-азепино[5,4,3-сd]индол-6-он.

e) инипариб/SAR24-550/BSI-201.

i. Номер CAS → 160003-66-7,

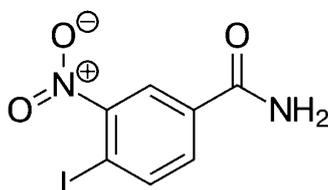
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на NCBI Pubchem → 9796068,

(см. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 2ZWI7KHK8F,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XXI, Инипариб: 4-йод-3-нитробензамид.

f) Велипариб (ABT-888).

i. Номер CAS → 912444-00-9,

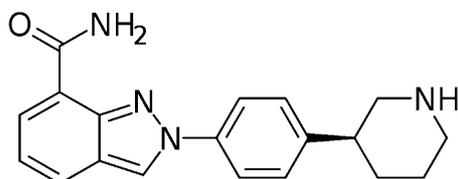
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на NCBI Pubchem → 11960529,

(см. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 01O4K0631N,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XXII, Велипариб: 2-((R)-2-метилпирролидин-2-ил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид.

g) Нирапариб/МК-4827.

i. Номер CAS → 1038915-60-4,

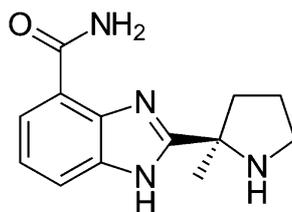
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на NCBI Pubchem → 24958200,

(см. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → HMC2H89N35,

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>).



Формула XXIII, Нирапариб: 2-[4-[(3S)-3-пиперидил]фенил]индазол-7-карбоксамид.

h) BGB-290.

1. Номер CAS → 1820833-75-7,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

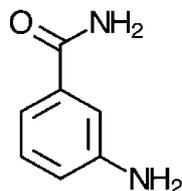
i) 3-аминобензамид.

i. Номер CAS → 3544-24-9,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).

ii. Ссылка на NCBI Pubchem → 1645,

(см. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

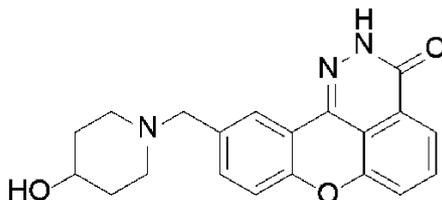


Формула XXIV: 3-аминобензамид.

j) E7016.

i. Номер CAS → 902128-92-1,

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>).



Формула XXV, E706: Бензопирано(4,3,2-де)фталазин-3(2H)-он, 10-((4-гидрокси-1-пиперидинил)метил)-

Предпочтительно вторичным агентом является олапариб или бендамустин.

Полезные свойства описанных комбинаций.

Как анти-CD19 ADC, так и ингибитор PI3K или вторичный агент при применении в качестве единственного агента по отдельности продемонстрировали клиническую пользу, например, при лечении рака. Однако, как описано в данном документе, ожидается, что комбинация анти-CD19 ADC и ингибитора PI3K или вторичного агента обеспечит одно или большее количество из следующих преимуществ по сравнению с лечением только с помощью анти-CD19 ADC или ингибитора PI3K или вторичного агента:

- 1) эффективное лечение более широкого диапазона злокачественных новообразований;
- 2) эффективное лечение устойчивых или рефрактерных форм расстройств, таких как рак, и индивидуумов с такими расстройствами, как рак, у которых возник рецидив после периода ремиссии;
- 3) повышенная частота ответа на лечение; и/или
- 4) повышенная продолжительность лечения.

Эффективное лечение более широкого диапазона злокачественных новообразований в контексте данного описания означает, что после лечения комбинацией наблюдается полный ответ с более широким диапазоном распознаваемых типов злокачественных новообразований. Таким образом, полный ответ наблюдается при типах злокачественных новообразований, о которых ранее не сообщалось, при полном ответе либо только на анти-CD19 ADC, либо только на ингибитор PI3K, либо на вторичный агент.

Эффективное лечение резистентных, рефрактерных или рецидивирующих форм в контексте данного описания означает, что после лечения комбинацией наблюдается полный ответ у индивидуумов, которые либо частично, либо полностью резистентные, либо невосприимчивы к лечению либо только анти-CD19 ADC, либо только ингибитором PI3K, либо вторичным агентом (например, индивидуумы, у которых нет ответа или наблюдается только частичный ответ после лечения одним агентом, или индивидуумы с рецидивом заболевания). В некоторых вариантах осуществления полный ответ после лечения комбинацией "анти-CD19 ADC/ингибитор PI3K или вторичный агент" наблюдается по меньшей мере у 10% индивидуумов, которые либо частично, либо полностью резистентные, либо невосприимчивы к лечению только с помощью анти-CD19 ADC или ингибитора PI3K или вторичного агента. В некоторых вариантах осуществления, полный ответ после лечения с помощью комбинации "анти-CD19 ADC/ингибитор PI3K или вторичный агент" наблюдается по меньшей мере у 20%, по меньшей мере у 30%, по меньшей мере у 40%, по меньшей мере у 50%, по меньшей мере у 60%, по меньшей мере у 70%, по меньшей мере у 80%, по меньшей мере у 90%, по меньшей мере у 95%, по меньшей мере у 98% или по меньшей мере у 99% индивидуумов, которые частично или полностью резистентные или невосприимчивы к лечению только с помощью анти-CD19 ADC или ингибитора PI3K или вторичного агента.

Повышенная частота ответа на лечение в контексте данного описания означает, что после лечения с помощью комбинации полный ответ наблюдается у большей части индивидуумов, чем наблюдается после лечения с помощью либо только анти-CD19 ADC, либо только ингибитора PI3K, либо вторичного агента. В некоторых вариантах осуществления полный ответ после лечения комбинацией "анти-CD19 ADC/ингибитор PI3K или вторичный агент" наблюдается по меньшей мере у 10% индивидуумов, получавших лечение. В некоторых вариантах осуществления, полный ответ после лечения комбинацией "анти-CD19 ADC/ингибитор PI3K или вторичный агент" наблюдается по меньшей мере у 20%, по меньшей мере у 30%, по меньшей мере у 40%, по меньшей мере у 50%, по меньшей мере у 60%, по меньшей мере у 70%, по меньшей мере у 80%, по меньшей мере у 90%, по меньшей мере у 95%, по меньшей мере у 98% или по меньшей мере у 99% индивидуумов, получавших лечение.

Повышенная продолжительность лечения в контексте данного описания означает, что средняя продолжительность полного ответа у индивидуумов, получавших комбинацию более длительная, чем у индивидуумов, которые достигли полного ответа после лечения только с помощью анти-CD19 ADC или только ингибитора PI3K или вторичного агента. В некоторых вариантах осуществления средняя продолжительность полного ответа после лечения комбинацией "анти-CD19 ADC/ингибитор PI3K или вторичный агент" составляет по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, средняя продолжительность полного ответа после лечения комбинацией "анти-CD19 ADC/ингибитор PI3K или вторичный агент" составляет по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 3 года, по меньшей мере 4 года, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет, по меньшей мере 10 лет, по меньшей мере 15 лет или по меньшей мере 20 лет.

В контексте данного документа термин "полный ответ" используется для обозначения отсутствия каких-либо клинических признаков заболевания у индивидуума. Данные могут быть оценены с помощью соответствующей методологии в данной области техники, например, компьютерной томографии или ПЭТ-сканирования, или биопсии, где это необходимо. Количество доз, необходимых для достижения полного ответа, может составлять одну, две, три, четыре, пять, десять или больше. В некоторых вариантах осуществления, индивидуумы достигают полного ответа не более чем через год после введения первой дозы, например, не более 6 месяцев, не более 3 месяцев, не более месяца, не более двух недель или не более через неделю после введения первой дозы.

Расстройства, подвергаемые лечению.

Комбинированные способы лечения, описанные в данном документе, включают те, которые полез-

ны для противораковой активности. В частности, в определенных аспектах терапии включают антитело, конъюгированное, т.е., ковалентно присоединенное линкером, к фрагменту лекарственного средства PBD, то есть токсину. Когда лекарственное средство не конъюгировано с антителом, лекарственное средство PBD оказывает цитотоксическое действие. Таким образом, биологическая активность фрагмента лекарственного средства PBD модулируется конъюгацией с антителом. Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) по данному изобретению избирательно доставляют эффективную дозу цитотоксического агента в опухолевую ткань, за счет чего может быть достигнута более высокая селективность, т.е., более низкая эффективная доза.

Таким образом, в одном аспекте в данном изобретении предложены варианты комбинированной терапии, включающие введение анти-CD19 ADC, который связывает CD19, для применения в терапии, при этом указанный способ включает выбор субъекта на основе экспрессии целевого белка.

В одном аспекте в данном изобретении предложена комбинированная терапия с этикеткой, которая указывает, что терапия подходит для использования у субъекта, который определен как подходящий для такого применения. В этикетке может быть указано, что терапия подходит для применения у субъекта с экспрессией CD19, например сверхэкспрессией CD19. В этикетке может быть указано, что у субъекта конкретный тип рака.

Раком может быть лимфома, такая как неходжкинская лимфома. В этикетке может быть указано, что у субъекта лимфома CD19+.

В дополнительном аспекте также предложена комбинированная терапия, как описано в данном документе, для применения при лечении пролиферативного заболевания. Другой аспект данного описания относится к использованию конъюгированного соединения при производстве лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

Специалист в данной области техники легко сможет определить, лечит ли кандидатная комбинированная терапия пролиферативное состояние для любого конкретного типа клеток. Например, ниже описаны анализы, которые удобно использовать для оценки активности конкретного соединения.

Комбинированные терапии, описанные в данном документе, могут использоваться для лечения пролиферативного заболевания. Термин "пролиферативное заболевание" относится к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или аномальных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Примеры пролиферативных состояний включают, но не ограничиваются ими, доброкачественную, предзлокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая, помимо прочего, новообразования и опухоли (например, гистiocитому, глиому, астроциому, остеому), рак (например, рак легких, мелкоклеточный рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, рак кишечника, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак яичек, рак печени, рак почек, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, саркома, остеосаркома, саркома Капоши, меланома), лимфомы, лейкозы, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные расстройства (например, соединительной ткани) и атеросклероз. Представляющие интерес виды рака включают, но не ограничиваются ими, лейкозы и рак яичников.

Можно лечить любой тип клеток, включая, помимо прочего, легких, желудочно-кишечного тракта (включая, например, кишечник, толстую кишку), молочных желез, яичников, предстательной железы, печени (гепатоциты), почек (почечные), мочевого пузыря, поджелудочной железы, головного мозга и кожи.

Прролиферативные расстройства, представляющие особый интерес, включают, но не ограничиваются ими, неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому, (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ) и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-В), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), например, положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ). [Fielding A., *Haematologica*. 2010 Jan; 95(1): 8-12].

Предполагается, что комбинированные терапии по данному изобретению могут использоваться для лечения различных заболеваний или расстройств, например, характеризующихся сверхэкспрессией опухолевого антигена. Типичные состояния или гиперпролиферативные нарушения включают доброкачественные или злокачественные опухоли; лейкоз, гематологические и лимфоидные злокачественные образования. Другие включают нейрональные, глиальные, астроцитарные, гипоталамические, железистые, макрофагальные, эпителиальные, стромальные, бластоцельные, воспалительные, ангиогенные и иммунологические, включая аутоиммунные нарушения и болезнь трансплантат против хозяина (БТПХ).

Обычно заболевание или расстройство, подлежащее лечению, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как рак. Примеры рака, подлежащего лечению согласно данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз, или лимфоидные злокачественные образования. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, плоскоклеточный эпителиальный рак), рак легких, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого,

рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластома, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак толстой кишки, рак эндометрия или матки, рак слюнной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, карциному анального канала, карциному полового члена, а также рак головы и шеи.

Аутоиммунные заболевания, при лечении которых можно использовать комбинированные терапии, включают ревматологические нарушения (такие как, например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, волчанка, такая как СКВ и волчаночный нефрит, полимиозит/дерматомиозит, криоглобулинемия, синдром антифосфолипидных антител и псориазический артрит), остеоартрит, аутоиммунные заболевания 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, первичный склерозирующий холангит и глютенная болезнь), васкулиты (такие как, например, ANCA-ассоциированный васкулит, включая васкулит Черга - Страусс, гранулематоз Вегенера и полиартериит), аутоиммунные неврологические расстройства (такие как, например, рассеянный склероз, опсо-миоклональный синдром, миастения гравис, нейромиелин зрительного нерва, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутоиммунные полиневропатии), нарушение функции почек (такие как, например, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера и болезнь Бергера), аутоиммунные дерматологические заболевания (такие как, например, псориаз, уртикария, крапивница, вульгарный пемфигус, 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), синдром Бехчета, синдром Рейно, трансплантация органов, болезнь трансплантат против хозяина (БТПХ) и аутоиммунные эндокринные расстройства (такие как, например, связанные с диабетом аутоиммунные заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД), болезнь Аддисона и аутоиммунное заболевание щитовидной железы (например, болезнь Грейвса и тиреоидит)). Более предпочтительные такие заболевания включают, например, ревматоидный артрит, язвенный колит, ANCA-ассоциированный васкулит, волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, болезнь Грейвса, ИЗСД, пернициозную анемию, тиреоидит и гломерулонефрит.

В некоторых аспектах субъект имеет пролиферативное расстройство, выбранное из неходжкинской лимфомы, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ); и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-В), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12].

В некоторых аспектах у субъекта наблюдается диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Отбор пациентов.

В некоторых аспектах индивидуумы выбираются как подходящие для лечения с помощью комбинированного лечения перед назначением лечения.

В данном контексте индивидуумы, которых считают подходящими для лечения, представляют собой индивидуумы, которые, как ожидается, получают пользу от лечения или отвечают на него. Индивидуумы могут иметь рак или у них подозревается наличие рака, или быть в группе риска возникновения рака. У индивидуумов мог быть диагностирован рак. В частности, индивидуумы могут иметь лимфому или у них могла подозреваться лимфома или индивидуумы могут быть подвержены риску возникновения лимфомы. В некоторых случаях индивидуумы могут иметь или у них подозреваться наличие, или иметь риск возникновения солидного рака, который имеет ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, экспрессирующие CD19, такие как инфильтрирующие клетки, экспрессирующие CD19.

В некоторых аспектах индивидуумы отбираются на основе количества или паттерна экспрессии CD19. В некоторых аспектах выбор основан на экспрессии CD19 на поверхности клетки.

В определенных аспектах мишенью является P13K. В некоторых аспектах выбор основан на экспрессии P13K.

В некоторых аспектах выбор основан на уровнях как CD19 на поверхности клетки, так и P13K.

В некоторых случаях определяется экспрессия мишени в конкретной представляющей интерес ткани. Например, в образце лимфоидной ткани или опухолевой ткани. В некоторых случаях определяется системная экспрессия мишени. Например, в образце циркулирующей жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка или лимфа.

В некоторых аспектах индивидуум выбирается как подходящий для лечения из-за наличия целевой экспрессии в образце. В таких случаях индивидуумы без целевой экспрессии могут считаться неподходящими для лечения.

В других аспектах уровень целевой экспрессии используется для выбора индивидуума, подходяще-

го для лечения. Когда уровень экспрессии мишени выше порогового уровня, индивидуум считается подходящим для лечения.

В некоторых аспектах присутствие CD19 и/или в клетках в образце указывает на то, что индивидуум подходит для лечения комбинацией, содержащей анти-CD19 ADC и ингибитор PI3K или вторичный агент. В других аспектах количество CD19 и/или экспрессия должны быть выше порогового уровня, чтобы указать, что индивидуум подходит для лечения. В некоторых аспектах наблюдение за изменением CD19 и/или локализации в образце по сравнению с контролем указывает на то, что индивидуум подходит для лечения.

В некоторых аспектах индивидуум определен как подходящий для лечения, если клетки, полученные из лимфатических узлов или внеузловых участков, вступают в реакцию с антителами к CD19 и/или как определено с помощью ИГХ.

В некоторых аспектах пациент считается пригодным 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 всех клеток в образце экспрессируют CD19. В некоторых описанных в данном документе аспектах пациент считается пригодным для лечения, если по меньшей мере 10% клеток в образце экспрессируют CD19.

В некоторых аспектах пациент считается пригодным для лечения, если экспрессируется по меньшей мере в 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более всех клеток в образце. В некоторых описанных в данном документе аспектах пациент считается пригодным для лечения, если экспрессируется по меньшей мере в 10% клеток в образце.

В некоторых аспектах индивидуум выбирается как подходящий для лечения на основании его текущей или предыдущей схемы лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуума выбирают для лечения анти-CD19 ADC, если указанный индивидуум получал лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом. В некоторых вариантах осуществления индивидуума выбирают для лечения анти-CD19 ADC, если указанный индивидуум получал лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом. В некоторых случаях индивидуума выбирают для лечения, если указанный индивидуум невосприимчив к лечению (или дальнейшему лечению) ингибитором PI3K или вторичным агентом. В некоторых случаях ингибитором PI3K может быть иделалисиб или копанлисиб. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бендамустин, бортезомиб, леналидомид или олапариб. В тех вариантах осуществления, когда индивидуум получает или получал лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом, анти-CD19 ADC можно вводить в комбинации с ингибитором PI3K или вторичным агентом, или без дальнейшего введения ингибитора PI3K или вторичного агента.

В некоторых вариантах осуществления анти-CD19 ADC вводят выбранному индивидууму в комбинации с ингибитором PI3K или вторичным агентом. В некоторых вариантах осуществления анти-CD19 ADC вводят выбранному индивидууму без продолжения введения ингибитора PI3K или вторичного агента.

Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб. Предпочтительно вторичным агентом является олапариб или бендамустин.

Термин "невосприимчивый к лечению (или дальнейшему лечению) ингибитором PI3K (или вторичным агентом)" используется в данном документе для обозначения того, что заболевание (например, рак) не отвечает или перестает отвечать на введение ингибитора PI3K или вторичного агента, применяемых в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы с рефрактерной НХЛ идентифицируются с использованием критериев оценки ответа, описанных в Cheson et al, 2014 (South Asian J Cancer. 2014 Jan-Mar; 3(1): 66-70). В этом документе не отвечающие на лечение индивидуумы определяются как те, у которых имеется либо (i) увеличение на >50% от надира суммы произведений диаметров любого ранее идентифицированного аномального узла, либо (ii) появление любого нового поражения во время или по окончании терапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы с рефрактерной лейкемией идентифицируются как пациенты со стабильным или прогрессирующим заболеванием, которые завершили один полный цикл лечения, или как пациенты, которые достигают частичного ответа после двух или более полных циклов лечения.

Образцы.

Образец может содержать или может быть получен из: некоторого количества крови; количества сыворотки, полученной из крови индивидуума, которое может включать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; некоторого количества поджелудочного сока; образца ткани или биопсии; или клетки, выделенной от указанного индивидуума.

Образец может быть взят из любой ткани или физиологической жидкости. В определенных аспектах образец может включать или может быть получен из образца ткани, биопсии, резекции или выделенных клеток от указанного индивидуума.

В определенных аспектах образец представляет собой образец ткани. Образец может быть образцом опухолевой ткани, такой как ткань злокачественной опухоли. Образец мог быть получен при биопсии опухоли. В некоторых аспектах образец представляет собой образец лимфоидной ткани, такой как образец лимфоидного поражения или биоптат лимфатического узла. В некоторых случаях образец представляет собой биоптат кожи.

В некоторых аспектах образец берут из физиологической жидкости, более предпочтительно из жидкости, циркулирующей по организму. Соответственно, образец может быть образцом крови или лимфы. В некоторых случаях образец представляет собой образец мочи или образец слюны.

В некоторых случаях образец представляет собой образец крови или образец, полученный из крови. Образец, полученный из крови, может представлять собой выбранную фракцию крови индивидуума, например, выбранную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

Выбранная фракция, содержащая клетки, может содержать представляющие интерес типы клеток, которые могут включать лейкоциты (WBC), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и/или гранулоциты, и/или эритроциты (RBC). Соответственно, способы согласно данному изобретению могут включать обнаружение первого целевого полипептида или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или красных кровяных тельцах.

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при первичном установлении диагноза у пациента или при биопсии при рецидиве. В некоторых аспектах образец представляет собой свежеполученный биоптат.

Первым целевым полипептидом может быть CD19.

Статус индивидуума.

Индивидуум может быть животным, млекопитающим, плацентарным млекопитающим, сумчатым животным (например, кенгуру, вомбат), однопроходным животным (например, утконосом), грызуном (например, морской свинкой, хомяком, крысой, мышью), представителем подсемейства мышиных (например, мышь), зайцеобразным (например, кролик), представителем семейства птичьих (например, птица), представителем семейства псовых (например, собака), представителем семейства кошачьих (например, кошка), представителем семейства лошадиных (например, лошадь), представителем подотряда свинообразных (например, свинья), представителем овечьих (например, овца), крупным рогатым скотом (например, корова), приматом, представителем марьяшксообразных обезьян (например, марьяшка или обезьяна), обезьяна (например, марьяшка, бабуин), представителем человекообразных обезьян (например, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон) или человеком.

Кроме того, индивидуум может иметь любую форму своего развития, например, плод. В одном предпочтительном варианте осуществления индивидуумом является человек. Термины "субъект", "пациент" и "индивидуум" используются в данном документе взаимозаменяемо.

В некоторых аспектах, описанных в данном документе, индивидуум имеет или у него подозревается наличие риска рака или индивидуум был идентифицирован как подверженный риску рака. В некоторых аспектах, описанных в данном документе, у индивидуума уже диагностирован рак. Индивидууму может быть поставлен диагноз неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-В) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такие как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12].

В некоторых случаях индивидууму поставили диагноз неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфатическую лимфому (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ); и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-В), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph- ОЛЛ). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12].

В некоторых случаях у индивидуума уже диагностирован солидный рак, содержащий инфильтрирующие клетки, экспрессирующие CD19+.

Индивидуум может получать или получал терапевтическое лечение этого рака. Субъект ранее мог получать, а мог и не получать ADCX19. В некоторых случаях рак представляет собой лимфому, в том числе неходжкинскую лимфому.

Индивидуум может получать или получал лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом. В некоторых случаях индивидуум может быть невосприимчив к лечению (или дальнейшему лечению) ингибитором PI3K или вторичным агентом. В некоторых случаях ингибитором PI3K может быть иделалисиб или копанлисиб. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бендамустин, бортезомиб, леналидомид или олапариб. В тех вариантах осуществления, когда индивидуум получает или получал лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом, анти-CD19 ADC можно вводить в комбинации с ингибитором PI3K или вторичным агентом без продолжения введения ингибитора PI3K или вторичного агента.

Контроли.

В некоторых аспектах целевая экспрессия у индивидуума сравнивается с целевой экспрессией в контроле. Контроли полезны для подтверждения достоверности окрашивания и выявления экспериментальных артефактов.

В некоторых случаях контроль может быть эталонным образцом или эталонным набором данных. Эталоном может быть образец, который ранее был получен от человека с известной степенью пригодности. Эталоном может быть набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

Контроли могут быть положительными контролями, в которых, как известно, целевая молекула присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или отрицательными контролями, в которых известно, что целевая молекула отсутствует или экспрессируется на низком уровне.

Контроли могут представлять собой образцы тканей, взятых у людей, которые, как известно, получают пользу от лечения. Ткань может быть того же типа, что и исследуемый образец. Например, образец опухолевой ткани от индивидуума можно сравнить с контрольным образцом опухолевой ткани от индивидуума, о котором известно, что он подходит для лечения, например, от индивидуума, который ранее отвечал на лечение.

В некоторых случаях контроль может быть образцом, полученным от того же человека, что и исследуемый образец, но из ткани, которая, как известно, является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от индивидуума можно сравнить с образцом незлокачественной ткани.

В некоторых случаях контроль представляет собой образец клеточной культуры.

В некоторых случаях исследуемый образец анализируют перед инкубацией с антителом, чтобы определить уровень фонового окрашивания, свойственного этому образцу.

В некоторых случаях используется изотипический контроль. В изотипических контролях используются антитела того же класса, что и специфические целевые антитела, но они не вступают в иммунную реакцию с образцом. Такие контроли полезны для различения неспецифических взаимодействий целевого специфического антитела.

Такие способы могут включать интерпретацию морфологии и иммуногистохимии гематопатологом для обеспечения точной интерпретации результатов исследования. Указанный способ может включать подтверждение того, что профиль экспрессии коррелирует с ожидаемым профилем. Например, когда анализируется уровень экспрессии CD19 и/или PI3K, способ может включать подтверждение того, что в тестируемом образце экспрессия наблюдается как окрашивание мембраны с цитоплазматическим компонентом. Способ может включать подтверждение того, что отношение целевого сигнала к шуму выше порогового уровня, что позволяет четко различать специфические и неспецифические фоновые сигналы.

Способы лечения.

Термин "лечение", используемый в данном документе в контексте лечения патологического состояния, обычно относится к лечению и терапии, будь то человека или животного (например, в ветеринарии), при которых достигается некоторый желаемый терапевтический эффект, например, торможение прогрессирования патологического состояния и включает снижение скорости прогрессирования, остановку скорости прогрессирования, регресс патологического состояния, улучшение патологического состояния и излечение патологического состояния. Указанный термин также включает лечение в качестве профилактической меры (т.е. профилактика, предотвращение).

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к тому количеству активного соединения или материала, композиции или дозы, включающей активное соединение, которое эффективно для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта, соразмерного с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

Аналогично, термин "профилактически эффективное количество" относится к тому количеству активного соединения или материала, композиции или дозы, включающей активное соединение, которое эффективно для получения некоторого желаемого профилактического эффекта, соразмерного с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

В данном документе описаны способы лечения. Также предлагается способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества анти-CD19 ADC и ингибитора PI3K или вторичного агента. Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для того, чтобы продемонстрировать пользу для субъекта. Такая польза может заключаться по меньшей мере в облегчении по меньшей мере одного симптома. Фактическое вводимое количество, а также скорость и продолжительность введения будут зависеть от природы и тяжести того патологического состояния, которое подлежит лечению. Назначение лечения, например, решение о дозе, находится в сфере ответственности врачей общей практики и других врачей. Субъект мог быть обследован для определения его соответствия критериям возможности получения лечения согласно способам описанным в данном документе. Способ лечения может включать этап определения того, существует ли возможность у субъекта получать лечение, с помощью способа, описанного в данном документе.

Анти-CD19 ADC содержит антитело к CD19. Антитело к CD19 может представлять собой антитело

RB4v1.2. ADC может содержать лекарственное средство, которое представляет собой димер PBD. ADC может представлять собой ADCx19. ADC может представлять собой ADC, как описано в WO2014/057117.

Ингибитор PI3K может представлять собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисиб, бу-парлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб. Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) Бендамустин;
- (b) Леналидомид;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и салиноспирамид А; или
- (d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, BMN-673/галазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Лечение может включать введение комбинации "анти-CD19 ADC/ингибитор PI3K или вторичный агент" отдельно или в дополнительной комбинации с другими видами лечения, одновременно или последовательно, в зависимости от патологического состояния, подлежащего лечению.

Типовой способ лечения комбинацией анти-CD19 ADC плюс ингибитор PI3K включает следующие этапы:

- (1) идентификация индивидуума, который проходил или проходит лечение ингибитором PI3K, таким как иделалисиб или копанлисиб;
- (2) введение индивидууму анти-CD19 ADC, такого как ADCx19; и, необязательно
- (3) введение индивидууму ингибитора PI3K, такого как иделалисиб, в комбинации с анти-CD19 ADC (например, одновременно с ADC или после ADC).

Типовой способ лечения комбинацией анти-CD19 ADC плюс вторичный агент включает следующие этапы:

- (1) идентификация индивидуума, который проходил или проходит лечение вторичным агентом, таким как бендамустин, бортезомиб, леналидомид или олапариб;
- (2) введение индивидууму анти-CD19 ADC, такого как ADCx19; и, необязательно
- (3) введение пациенту вторичного агента, такого как бендамустин, бортезомиб, леналидомид или олапариб в комбинации с анти-CD19 ADC (например, одновременно с ADC или после ADC).

Примеры лечения и терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, такие как химиотерапевтические средства); оперативное вмешательство; и лучевая терапия.

"Химиотерапевтический агент" представляет собой химическое соединение, используемое при лечении рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических средств включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, растительные алкалоиды веретеного яда, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназ. Химиотерапевтические агенты включают соединения, используемые в "таргетной терапии" и обычной химиотерапии.

Примеры химиотерапевтических агентов включают: леналидомид (REVLIMID®, Celgene), ворино-стат (ZOLINZA®, Merck), панобино-стат (FARYDAK®, Novartis), моцетино-стат (MGCD0103), эвероли-мус (ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis), бендамустин (TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International), эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, № CAS 51-21-8), гемцитабин (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (№ CAS 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин, дихлорплатина(II), № CAS 15663-27-1), карбоплатин (№ CAS 41575-94-4), паклитаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), трастузумаб (HERCEPTIN®, 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, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) и доксорубин (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, Htamoxifen PPD и рапамицин.

Другие примеры химиотерапевтических агентов включают: оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Aray BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), РТК787/ЗК 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолиновая кислота), рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (NEXAVAR®, BAY43-9006,

Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), иринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), типифарниб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (без кремофора), альбуминовые наноконструкции паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZAC-TIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (TORISEL®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (TELCYTA®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®, NEOSAR®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин gamma I, калихеамицин omega I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динемидин, динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарзиностатина и родственные хромопротеиновые эндиновые антибиотические хромофоры), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофиллин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, 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, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиковон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотион; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK® полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); азоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиковон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги на основе платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутетин; капецитабин (XELODA®, Roche); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных. Можно применять комбинации агентов, такие как СНР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид) или СНОР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид, винкристин).

Также в определение "химиотерапевтический агент" включены: (i) антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FARESTON® (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующий выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, MEGASE® (мегестрол ацетат), AROMASIN® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог 1,3-диоксолан нуклеозида цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы MEK (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназы; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, особенно те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в aberrантной пролиферации клеток, например, PKC-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимерсен (GEN-

ASENSE®; Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, и VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных веществ.

Также в определение "химиотерапевтический агент" включены терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панитумумаб (VECTIBIX®, Amgen), пертузумаб (PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), трастузумаб (FJERCEPTIN®, Genentech), MDX-060 (Medarex) и конъюгат антитела с лекарственным средством, гемтузумаб озогомицин (MYLOTARG®, Wyeth).

Гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с конъюгатами по настоящему описанию включают: алемтузумаб, аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинеузумаб, бевацизумаб, биватузумаб мертансин, кантузумаб мертансин, седелизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эспратузумаб, эрлизумаб, фельвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогомицин, инотузумаб озогомицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб, тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукотузумаб целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и визилизумаб.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением и для применения в соответствии с данным изобретением могут содержать, помимо активного ингредиента, то есть конъюгированного соединения, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалисту в данной области техники. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента. Точные характеристики носителя или другого материала будет зависеть от пути введения, который может быть пероральным или инъекционным, например, кожная, подкожная или внутривенная инъекция.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме таблеток, капсул, порошка или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель или адьювант. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, вазелин, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены 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, не содержащего пирогенов и имеющего подходящие рН, изотоничность и стабильность. Специалисты в данной области техники могут с успехом приготовить пригодные растворы с применением, например, изотонических носителей, таких как хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, лактата Рингера для инъекций. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

Доза.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящие дозы анти-CD19 ADC и/или ингибитора PI3K или вторичного агента и композиции, содержащие эти активные элементы, могут варьироваться от субъекта к субъекту. Определение оптимальной дозы обычно включает принцип уравнивания уровня терапевтического эффекта с любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозы будет зависеть от множества факторов, включая, помимо прочего, активность конкретного соединения, способ введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения и наличие других лекарственных препаратов, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации, тяжесть патологического состояния и вид, пол, возраст, вес, патологическое состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез субъекта. Количество соединения и способ введения в конечном итоге будут определяться врачом, ветеринаром или клиницистом, хотя обычно дозу выбирают для достижения локальных концентраций в месте действия, в результате чего получают желаемый эффект без существенного вредного воздействия или нежелательных побочных эффектов.

В некоторых аспектах доза анти-CD19 ADC определяется экспрессией CD19, наблюдаемой 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 анти-CD19 ADC. Например, высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на то, что подойдет более высокая доза анти-CD19 ADC.

В некоторых случаях высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к анти-CD19 ADC. Например, введение анти-CD19 ADC вместе с химиотерапевтическим агентом. Высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на более агрессивную терапию.

В некоторых аспектах доза ингибитора PI3K или вторичного агента определяется экспрессией, наблюдаемой в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза ингибитора PI3K или вторичного агента. Например, высокий уровень экспрессии PI3K может указывать на то, что подойдет более высокая доза ингибитора PI3K или вторичного агента. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии PI3K может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к ингибитору PI3K или вторичному агенту. Например, введение ингибитора PI3K или вторичного агента в комбинации с химиотерапевтическим агентом. Высокий уровень экспрессии PI3K может указывать на более агрессивную терапию.

Введение можно осуществлять одной дозой, непрерывно или периодически (например, разделенными дозами с соответствующими интервалами) на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и доз хорошо известны специалистам в данной области техники и будут варьироваться в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, целевой клетки (клеток), подвергаемой лечению, а также субъекта, подвергаемого лечению. Однократное или многократное введение может быть выполнено с выбором уровня дозы и схемы лечением врачом, ветеринаром или клиницистом.

Обычно пригодная доза каждого активного соединения находится в диапазоне от около 100 нг до около 25 мг (более типично от около 1 мкг до около 10 мг) на килограмм веса тела субъекта в день. Когда активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или подобное вещество, вводимое количество рассчитывается на основе исходного соединения, и поэтому фактический вес, который нужно учитывать, увеличивается пропорционально.

В одном из вариантов осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 100 мг 3 раза в день.

В одном из вариантов осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 150 мг 2 раза в день.

В одном из вариантов осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 200 мг 2 раза в день.

Однако в одном варианте осуществления каждое соединение-конъюгат вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 50 или около 75 мг, 3 или 4 раза в день.

В одном варианте осуществления каждое соединение-конъюгат вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 100 или около 125 мг, 2 раза в день.

Для анти-CD19 ADC, где ADC несущий PBD, количества доз, описанные выше, могут применяться к конъюгату (включая фрагмент PBD и линкер к антителу) или к эффективному количеству предлагаемого соединения PBD, например, количество соединения, которое высвобождается после расщепления линкера.

Анти-CD19 ADC содержит антитело к CD19. Антитело к CD19 может представлять собой антитело RB4v1.2. ADC может содержать лекарственное средство, которое представляет собой димер PBD. Анти-CD19-ADC может представлять собой ADCx19. ADC может представлять собой ADC, как описано в WO2014/057117.

Ингибитор PI3K может представлять собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб. Предпочтительно ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб или копанлисиб.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) Бендамустин;
- (b) Леналидомид;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомид и салиноспирамид А; или
- (d) ингибитор PARP, такой как олапариб, CEP-9722, BMN-673/талазопариб, рукапариб, инипариб/SAR24-550/BSI-201, велипариб (ABT-888), нирапариб/МК-4827, BGB-290, 3-аминобензамид, и E7016.

Антитела.

Термин "антитело" в данном документе используется в самом широком смысле и, в частности, охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), интактные антитела (также описываемые как "полноразмерные" антитела) и фрагменты антител, если они проявляют желаемую биологическую активность, например, способность связывать CD19 (Miller et al (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышинными, человеческими, гуманизированными, химерными или происходить от других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь или 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*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). Целевой антиген обычно имеет множество сайтов связывания, также называемых эпитопами, распознаваемых областями, определяющими комплементарность (CDR) на множестве антител. Каждое антитело, которое специфически связывается с разными эпитопами, имеет разную структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело может содержать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, то есть, молекулу, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывает антиген представляющей интерес мишени или ее части, при этом такие мишени включают, помимо прочего, раковые клетки или клетки, которые продуцируют аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может представлять собой иммуноглобулин любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2), подкласса или аллотипа (например, G1m1, G1m2, G1m3, не-G1m1 [то есть любой аллотип, отличный от G1m1], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 и Km3 человека) молекулы иммуноглобулина. Иммуноглобулины могут происходить от любого вида, включая человеческое, мышье или кроличье происхождение.

"Фрагменты антител" включают часть полноразмерного антитела, обычно его антигенсвязывающую или вариабельную область. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и scFv; диатела; линейные антитела; фрагменты, продуцируемые библиотекой экспрессии Fab, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR (область, определяющая комплементарность) и эпитопсвязывающие фрагменты любого из вышеперечисленных элементов, которые иммуноспецифически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, одноцепочечными молекулами антител; а также мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Используемый в данном документе термин "моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе 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 различные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В дополнение к их специфичности моноклональные антитела имеют то преимущество, что они могут быть синтезированы без контаминации другими антителами. Термин-модификатор "моноклональное" указывает на характер антитела как полученного из по существу гомогенной популяции антител и не должен толковаться как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, которые будут применяться в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены гибридомным методом, впервые описанным в публикации 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 помощью способов, описанных, например, в публикации Clackson et al (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et al (1991) *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597, или от трансгенных мышей, несущих полностью иммуноглобулиновую систему человека (Lomborg (2008) *Surf. Opinion* 20(4):450-459).

Моноклональные антитела в данном документе, в частности, включают "химерные" антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от определенного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (см. US 4816567; а также Morrison et al (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Химерные антитела включают "приматизированные" антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности вариабельного домена, полученные от приматов, не относящихся к человеку (например, старосветские мартышки или обезьяны), и последовательности константных областей человека.

"Интактное антитело" в данном документе 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 быть константными доменами нативной последовательности (например, константными доменами нативной последовательности человека) или их вариантом аминокислотной последовательности. Интактное антитело может иметь одну или большее количество "эффекторных функций", которые относятся к той биологической активности, которая приписывается области Fc (область Fc с нативной последовательностью или область Fc варианта аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплемент-зависимая

цитотоксичность; связывание с рецептором Fc; антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; а также подавление активности рецепторов клеточной поверхности, таких как рецептор В-клеток и BCR.

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

Краткое описание графических материалов

Варианты осуществления и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего изобретения, теперь будут обсуждаться со ссылкой на прилагаемые фигуры, на которых:

фиг. 1. Последовательности.

Раскрытие включает комбинацию описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или явно не допускается.

Заголовки разделов, используемые в данном описании, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет.

Аспекты и варианты осуществления данного изобретения теперь будут проиллюстрированы в качестве примера со ссылкой на прилагаемые фигуры. Специалистам в данной области техники будут очевидны дополнительные аспекты и варианты осуществления. Все документы, упомянутые в этом тексте, включены в данный документ посредством ссылки.

Во всем данном описании, включая прилагаемую формулу изобретения, если контекст не требует иного, слово "содержать" и варианты, такие как "содержит" и "содержащий", будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа, или стадии, или группы целых чисел, или стадий, но не исключение любого другого целого числа, стадии или группы целых чисел или стадий.

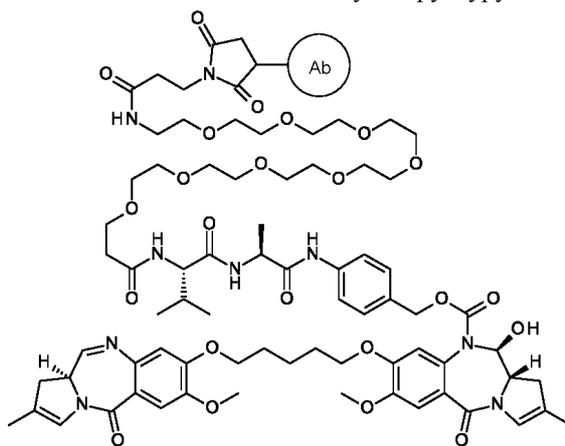
Следует отметить, что, как они используются в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. В настоящем документе диапазоны могут быть выражены как от "около" одного конкретного значения и/или до "около" другого конкретного значения. При выражении такого диапазона другой вариант осуществления включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Точно так же, когда значения выражаются как приближения, с использованием условия "около", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления.

Предпочтительные варианты осуществления

Следующие параграфы описывают некоторые конкретные предпочтительные варианты осуществления данного изобретения:

1. Способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества анти-CD19 ADC и ингибитора PI3K;

причем указанный анти-CD19 ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело, которое связывается с CD19.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что анти-CD19 ADC включает антитело, имеющее:

- (i) домен VH, имеющий последовательность согласно любой из SEQ ID NO. 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и домен VL, имеющий последовательность согласно любой из SEQ ID NO. 7, 8, 9, 10, 11 или 12;
- (ii) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 1, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 7;
- (iii) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 2, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 8;

(iv) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 3, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 9;

(v) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 4, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 10;

(vi) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 5, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 11; или

(vii) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 6, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 12.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что анти-CD19 ADC представляет собой ADCT-402.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором лечение включает введение анти-CD19 ADC до ингибитора Р1ЗК или одновременно с ингибитором Р1ЗК, или после ингибитора Р1ЗК.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум:

(i) имеет рак или было определено, что он имеет рак;

(ii) имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD19, или имеет опухоль-ассоциированные CD19+ неопухольевые клетки, такие как инфилтрирующие CD19+ клетки;

(iii) получает лечение ингибитором Р1ЗК или;

(iv) получал лечение ингибитором Р1ЗК; и/или

(v) невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению ингибитором Р1ЗК;

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что рак:

(i) выбран из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-В) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такие как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ); или

(ii) представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ); необязательно при этом ДВКЛ является рецидивирующей или рефрактерной.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор Р1ЗК представляет собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб или воксталисиб.

8. Способ по п.7, в котором ингибитор Р1ЗК представляет собой иделалисиб.

9. Способ по п.7, в котором ингибитор Р1ЗК представляет собой копанлисиб.

Примеры

В следующих примерах:

Клеточные линии, экспрессирующие CD19, подходящие для использования в примерах, включают клетки Ramos, Daudi, Raji, WSU-DLCL и NALM-6.

Заболевание А - диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома/ДБКЛ представляет собой агрессивный тип неходжкинской лимфомы, который развивается из В-клеток лимфатической системы. Это самая большая подгруппа неходжкинских лимфом.

Заболевание В - мантийноклеточная лимфома/МКЛ представляет собой редкую В-клеточную НХЛ, которая чаще всего поражает мужчин старше 60 лет. Заболевание может быть агрессивным (быстрорастущее), но у некоторых пациентов оно также может протекать более индолентно (медленнорастущее). МСЛ составляет около пять процентов всех НХЛ.

Заболевание С - фолликулярная лимфома/ФЛ представляет собой довольно индолентный тип НХЛ с длительным временем выживания, но от которого очень трудно добиться излечения; он также может трансформироваться в более агрессивные формы лимфомы.

Пример 1.

В отдельном эксперименте, клеточные линии, экспрессирующие CD19, инкубировали в течение 0, 6, 24 и 48 часов с этопозидом (отрицательный контроль) и оксалиплатином (положительный контроль), 1 мкг/мл анти-CD19 ADC (ADC нацеленное на CD19 с димером РВD в виде активной нагрузки), 1 мкг/мл антитела к CD19 (антитело в ADC) и 1 мкг/мл B12-SG3249 (несвязывающий контроль ADC с той же полезной нагрузкой РВD, что и анти-CD19 ADC).

После инкубации клетки промывали и подпитывали дендритным клеткам человека (DC) в течение дополнительных 24 часов. Активацию DC впоследствии измеряли по повышенной поверхностной экспрессии CD86 в популяции DC (что определяли с помощью проточной цитометрии) и измерением DC - опосредованного высвобождения IL-8 и MIP2.

Пример 2.

Цель данного исследования заключается в предварительной оценке безопасности, переносимости, фармакологической и клинической активности этой комбинации.

Для исследования были выбраны следующие типы рака: Заболевание А, Заболевание В и Заболевание С.

Доказательства эффективности в качестве отдельных агентов существуют для обоих лекарственных средств:

анти-CD19 ADC (см., например, WO2014/057117, WO2016/166298, WO2014/057122 и WO2016/166307).

Ингибитор PI3K или вторичный агент (см. Публикацию KS Peggs et al, 2009, *Clinical and Experimental Immunology*, 157: 9-19 [doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03912.x]).

Основная цель данного исследования - изучить, можно ли безопасно комбинировать эти агенты, и если да, то определить дозу(ы) и схемы, подходящие для дальнейшего исследования. В исследовании также оценят, вызывает ли каждая комбинация фармакологические изменения опухоли, которые предполагают потенциальную клиническую пользу.

Кроме того, исследование предоставит предварительные доказательства того, что комбинация может увеличить частоту и продолжительность ответов по сравнению с опубликованными данными для лечения монотерапией анти-CD19 ADC или ингибитором PI3K или вторичным агентом.

Каждая группа заболеваний может включать подгруппу пациентов, ранее получавших лечение ингибитором PI3K или вторичным агентом, чтобы выяснить, может ли комбинированная терапия преодолеть резистентность к терапии ингибитором PI3K или вторичным агентом. Для каждого заболевания не предполагается применять конкретный молекулярный отбор, поскольку имеющиеся в настоящее время данные, как правило, не поддерживают исключение пациентов на основе утвержденных молекулярных диагностических тестов.

Обоснование начальной дозы анти-CD19 ADC.

RDE для уже установленного ADC (в мкг/кг, вводимых каждые три недели) будет применяться для всех пациентов в этом исследовании. Для обеспечения безопасности пациента будет использоваться начальная доза ниже RDE; начальный уровень дозы будет таким, при котором польза для пациента все еще может быть продемонстрирована в исследовании ADC1, что позволяет предположить, что пациенты, зарегистрированные при таком уровне дозы, получают хотя бы некоторую пользу от участия.

Обоснование начальной дозы ингибитора PI3K или вторичного агента.

RDE для уже установленного ингибитора PI3K или вторичного агента (в мкг/кг, вводимых каждые три недели) будет применяться для всех пациентов в этом исследовании. Для обеспечения безопасности пациента будет использоваться начальная доза ниже RDE; начальный уровень дозы будет таким, при котором польза для пациента все еще может быть продемонстрирована в исследовании SA1, что позволяет предположить, что пациенты, зарегистрированные при таком уровне дозы, получают хотя бы некоторую пользу от участия.

Цели и относящиеся конечные точки.

Объект	Конечная точка
<p><i>Первичная цель</i></p> <p>Охарактеризовать безопасность и переносимость ADC в комбинации с ингибитором PI3K или вторичным агентом, также определить рекомендуемые дозы и схемы для будущих исследований.</p>	<p>Определить частоту и тяжесть НЯ и СНЯ, возникших в связи с лечением</p> <p>Определить изменения между лабораторными параметрами на исходном уровне и после исходного уровня, и показателями жизненно важных функций</p> <p>Определить частоту случаев дозопонижающей токсичности (ДЛТ), во время первого цикла лечения (только с повышением дозы)</p> <p>Определить частоту прерывания приема и снижения дозы</p>
<p><i>Вторичные цели</i></p> <p>Оценить клиническую активность комбинации ADC с ингибитором PI3K или вторичным агентом</p> <p>Охарактеризовать фармакокинетический (ФК) профиль каждого из двух соединений ADC и ингибитора PI3K или вторичного агента</p> <p>Проверить наличие доказательств иммуногенности и ADA к ADC</p>	<p>ORR (частота объективного ответа), DOR (продолжительность ответа), PFS (выживаемость без признаков прогрессирования заболевания), OS (общая выживаемость)</p> <p>AUC и C_{max} для каждого соединения</p> <p>Проверить содержание антител к лекарственному препарату (ADA) до, во время и после лечения ADC</p>
<p><i>Исследовательские цели</i></p> <p>Изучить потенциальную корреляцию профилей ФК с безопасностью/переносимостью и эффективностью.</p>	<p>Определить коэффициенты корреляции между AUC и/или C_{max} для каждого соединения или показателя соединения и любыми переменными безопасности</p>
<p>Охарактеризовать изменения иммунного инфильтрата при опухолях.</p> <p>Охарактеризовать изменение уровней циркулирующих цитокинов в плазме и маркеров активации в циркулирующих иммунных клетках.</p>	<p>или эффективности</p> <p>Провести иммуногистохимический анализ биопсий опухоли до и после лечения,</p> <p>Провести измерения (например, с помощью ИФА) иммунологически значимых цитокинов в плазме или сыворотке; определить уровни окрашивания для маркеров активации циркулирующих иммунных клеток (например, FACS)</p>

Дизайн исследования.

Данное исследование представляет собой многоцентровое открытое исследование фазы Ib для обеспечения характеристики безопасности, переносимости, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и противоопухолевой активности ADC в комбинации с ингибитором PI3K или вторичным агентом у пациентов с заболеванием А, заболеванием В и заболеванием С.

Исследование состоит из части повышения дозы, за которой следует часть использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции.

Повышение дозы начинается со сниженных начальных доз (по сравнению с их соответствующими рекомендуемыми уровнями фазы 2 или лицензированными дозами) как для ADC, так и для ингибитора PI3K или вторичного агента, чтобы гарантировать безопасность пациента. Начальные дозы будут состав-

лять 33% (или 50%) от RDE для каждого соединения. Впоследствии дозы ингибитора PI3K или вторичного агента будут сначала повышать до тех пор, пока не будет достигнута RDE или лицензированная доза, или, при необходимости, более низкая доза по причинам переносимости. Затем дозу ADC будут повышать до тех пор, пока не будет достигнута RDE для комбинированного лечения. Это показано на фиг. 1:

	<p>Предполагаемая безопасная начальная доза составляет 33% от предполагаемой эффективной дозы для обоих соединений, но может потребоваться адаптация к более низкой или более высокой, в зависимости от индивидуального профиля риска для комбинации.</p> <p>Соединение 1 должно быть</p>
	<p>соединением, для которого установлена эффективная клиническая доза (на уровне 100%) и, следовательно, предполагается, что оно будет быстро получено пациентами испытания путем увеличения дозы этого соединения сначала.</p>

Если определено, что комбинация доз является безопасной, ее можно протестировать на дополнительных пациентах, чтобы подтвердить безопасность и переносимость на этом уровне дозы. Может быть проведен дальнейший подбор дозы каждого соединения и/или схема может быть изменена.

Повышение дозы комбинации будет определяться байесовской моделью логистической регрессии (BLRM), основанной на любых дозозимитирующих токсичностях (ДЛТ), наблюдаемых в первом (или первых двух, ТВС) циклах терапии. Использование BLRM представляет собой хорошо зарекомендовавший себя способ оценки максимально переносимой дозы (МПД)/рекомендуемой дозы для расширения (RDE) у онкологических больных. Адаптивная BLRM будет руководствоваться принципом увеличения с контролем передозировки (EWOC) для контроля риска ДЛТ у будущих пациентов, участвующих в исследовании. Использование адаптивных моделей байесовского ответа для небольших наборов данных было одобрено FDA и EMEA ("Руководство по клиническим испытаниям в небольших группах", 1 февраля 2007 г.) и подтверждено многочисленными публикациями (Babb et al. 1998, Neuenschwander et al. 2008).

Решения о новых комбинациях доз принимаются исследователями и персоналом исследования со стороны спонсора в сигнале безопасности при повышении дозы (DESC) на основе анализа информации о переносимости и безопасности у пациента (включая краткое изложение BLRM ДЛТ риска, если это применимо) вместе с ФК, ФД и предварительной информацией, доступной на момент принятия решения.

После определения МПД/RDE для комбинации может быть начата расширенная часть исследования для дальнейшей оценки безопасности, переносимости и предварительной эффективности.

Для комбинаций с 10 изменения иммунного инфильтрата в опухолях также будут охарактеризованы после комбинированного лечения по показаниям целевого заболевания.

Учитывая имеющийся предыдущий клинический опыт использования агентов в этом исследовании, ожидается, что в большинстве случаев комбинированная доза может быть определена без тестирования большого количества уровней доз или схем. Для оценки фармакодинамической активности комбинаций, пациентов попросят пройти биопсию опухоли на исходном уровне и снова после примерно двух циклов терапии.

Для комбинаций 10: степень изменений в опухолевой инфильтрации иммунных клеток, в том числе лимфоцитов и макрофагов, будет учитываться при принятии решения о любой потенциальной пользе.

Часть повышения дозы.

Во время части исследования с повышением дозы пациенты будут проходить лечение фиксированной дозой ADC, вводимой внутривенно, и повышающимися дозами ингибитора PI3K или вторичного

агента до достижения RDE для ингибитора PI3K или вторичного агента. Впоследствии дозы ADC повышают (в разных группах), тогда как доза ингибитора PI3K или вторичного агента остается постоянной.

От двух до около 3-4 пациентов с заболеванием А, заболеванием В или заболеванием С будут проходить лечение в каждой когорте с повышением дозы до тех пор, пока не будет определено МПД/RDE.

Перед включением второго пациента в группу с уровнем Дозы 1 будет проведено 24-часовое наблюдение. Период наблюдения ДЛТ на каждом уровне дозы составляет либо 1 цикл (3 недели), либо 2 цикла (6 недель), как предписано соответствующими регуляторами для терапии 10, после чего будет определено, следует ли повышать дозу до следующего уровня, оставаться на текущем уровне дозы или снижать до предыдущего уровня дозы для следующей когорты. Снижения с уровня Дозы 1 не будет. Повышение дозы у одного и того же пациента не допускается.

Повышение дозы не допускается, если от 2 или более пациентов не имеется полной информации о ДЛТ в течение первого цикла при любом заданном уровне дозы. Повышение дозы будет определяться с использованием mCRM с целевой частотой ДЛТ 30% и интервалом эквивалентности от 20% до 35%, а также с повышением дозы с контролем передозировки (EWOC) и без пропуска дозы.

Пациенты будут распределены в когорту, которая активно набирается. Повышение дозы будет выполняться в каждой комбинации после завершения одного цикла лечения. Оценки безопасности, включая нежелательные явления (НЯ) и лабораторные показатели, будут тщательно контролироваться для всех включенных пациентов, чтобы идентифицировать любые ДЛТ. Будет определен единое отношение МПД/RDE; МПД/RDE для конкретного заболевания не устанавливается.

mCRM будет внедрен для DE (увеличения дозы) под надзором Руководящего комитета по повышению дозы (DESC). DESC будет подтверждать каждый повышающийся уровень дозы после просмотра всех доступных данных по безопасности. Данные ФК от пациентов с таким уровнем дозы и предыдущими уровнями доз также могут использоваться для принятия решения. DESC может останавливать повышение дозы до определения МПД на основе возникающих данных ФК, ФД, токсичности или ответа.

Дополнительные пациенты могут быть включены в любой уровень дозы для дальнейшей оценки безопасности и переносимости, если по крайней мере 1 пациент в исследовании достиг частичного ответа или лучше, или если DESC считает необходимым дальнейшую оценку данных ФК или ФД для определения RDE.

Повышение дозы будет остановлено после того, как 3 группы (или не менее 6 пациентов) будут последовательно назначены на один и тот же уровень дозы. Если МПД не достигается, будет определена рекомендуемая доза для расширения (RDE). Перед определением МПД/RDE минимум 6 пациентов должны пройти курс лечения этой комбинацией.

Предполагается, что парные биопсии опухоли будут взяты у пациентов во время повышения дозы. Анализ этих биопсий будет способствовать лучшему пониманию взаимосвязи между дозой и фармакодинамической активностью комбинации.

Надзор за безопасностью, осуществляемый Руководящим комитетом по повышению дозы DESC, состоящий из ADC Therapeutics и исследователей, будет постоянно анализировать безопасность пациентов в течение DE, чтобы определить, оправдывает ли график повышения дозы, предписанный mCRM, изменения. Помимо наблюдений за безопасностью, данные ФК и/или ФД также могут использоваться для принятия решений. Промежуточные дозы могут быть назначены после согласования между ADC Therapeutics и исследователями. DESC может продолжать осуществлять надзор во время Части 2. Официальный совет по контролю за безопасностью данных (DSMB) использоваться не будет.

Часть использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции.

После объявления МПД/RDE можно начинать часть использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции. Основная цель части использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции является дальнейшая оценка безопасности и переносимости исследуемого лечения в МПД/RDE и получение предварительного понимания эффективности комбинации по сравнению с историческими данными об эффективности одного агента.

Важной целью исследования является оценка изменений уровня иммунного инфильтрата опухоли в ответ на лечение. Это будет оцениваться в парных биопсиях опухолей, собранных у пациентов, с минимум десятью анализируемыми парами биопсии (образцы биопсии должны содержать достаточное количество опухоли для анализа) у пациентов, проходящих лечение в МПД/RDE. Если это невозможно, сбор этих биопсий может быть остановлен. Планируется, что в каждой исследовательской группе будет проходить лечение как минимум от 10 до 20 пациентов.

Откроется несколько разных исследовательских отделов, по одному на каждое заболевание. Всего при использовании ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции можно запустить девять исследовательских групп. Если набор в какую-либо из этих групп невозможен, то набор в эту группу может быть закрыт до того, как будет достигнута цель от 10 до 20 пациентов.

В каждой группе лечения будет разрешено лечение максимум около шести пациентов, которые получали лечение и, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на предшествующем одно-

кратном введении (т.е. не в комбинации) терапии ингибитором Р1ЗК или вторичным агентом. Это число может быть увеличено, если комбинация обещает преодолеть резистентность к предыдущему лечению однократным введением ингибитора Р1ЗК или вторичного агента.

Популяция пациентов.

Будет проведено исследование у взрослых пациентов с прогрессирующим заболеванием А, заболеванием В или заболеванием С, как описано выше. Исследователь или назначенное лицо должны обеспечить, чтобы лечение в исследовании предлагалось только пациентам, которые соответствуют всем следующим критериям включения и ни одному из критериев исключения.

Критерии включения.

Пациенты, подходящие для включения в это исследование, должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Письменное информированное согласие должно быть получено до начала любых процедур.

2. Возраст 18 лет.

3. Пациенты с распространенным/метастатическим раком, с поддающимся измерению заболеванием, как определено в RECIST версии 1.1, у которых заболеванием прогрессирует, несмотря на стандартную терапию, или, которые, не переносят стандартную терапию, или для которых стандартной терапии не существует. Пациенты должны входить в одну из следующих групп:

Заболевание А.

Заболевание В.

Заболевание С.

4. Показатель общего состояния по шкале ECOG 0-1 (или 2 ТВС).

5. ТВС: пациент должен иметь патологический очаг заболевания, поддающийся биопсии, и быть кандидатом на биопсию опухоли в соответствии с рекомендациями лечебного учреждения. Пациент должен быть готов пройти новую биопсию опухоли на исходном уровне и еще раз во время терапии в этом исследовании.

6. Допускается предварительная терапия ингибитором Р1ЗК или вторичным агентом, или родственными соединениями (то есть такими же МОА).

Критерий невключения.

Пациенты, подходящие для этого исследования, не должны соответствовать ни одному из следующих критериев:

1. Тяжелые реакции гиперчувствительности к другим mAb в анамнезе (или к mAb с тем же остовом, что и в ADC, или к тому же mAb ИО, если применимо).

2. Данные в анамнезе о положительных сывороточных ADA человека к каркасу mAb как в ADC.

3. Только заболевание центральной нервной системы (ЦНС) (если применимо).

4. Симптоматические метастазы в ЦНС или признаки лептоменингеальной болезни (МРТ головного мозга или ранее задокументированная цитология спинномозговой жидкости (СМЖ)).

Ранее пролеченные бессимптомные метастазы в ЦНС разрешены при условии, что последнее лечение (системная противоопухолевая терапия и/или местная лучевая терапия) было завершено ≥ 8 недель до 1^{го} дня дозирования, за исключением того, что допускается использование низких доз стероидов в дополнение). Подходят пациенты с дискретными метастазами в твердой мозговой оболочке.

5. Пациент, имеющий лабораторные показатели, выходящие за пределы допустимого диапазона, определенные как:

Уровень креатинина сыворотки $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (верхняя граница нормы). Если уровень креатинина сыворотки $> 1,5$, клиренс креатинина (рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта или измеренный) должен быть > 60 мл/мин/1,73 м², чтобы пациент имел право на участие в исследовании.

Уровень общего билирубина $> 1,5 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с синдромом Жильбера, которые исключаются, если уровень общего билирубина $> 3,0 \times \text{ULN}$ или уровень прямого билирубина $> 1,5 \times \text{ULN}$.

Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) $> 3 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с опухолевым поражением печени, которые исключаются, если уровень АЛТ $> 5 \times \text{ULN}$.

Уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) $> 3 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с опухолевым поражением печени, которые исключаются, если уровень АСТ $> 5 \times \text{ULN}$.

Абсолютное количество нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Количество тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень гемоглобина (Hgb) < 8 г/дл.

Калий, магний, кальций или фосфатная аномалия $> \text{СТСАЕ}$ степени 1, несмотря на соответствующую заместительную терапию.

6. Нарушение сердечной функции или клинически значимое сердечное заболевание, включая любое из следующего:

Клинически значимое и/или неконтролируемое заболевание сердца, такое как застойная сердечная недостаточность, требующая лечения (степень III или IV по NYHA), или неконтролируемая гипертензия,

определяемая систолическим артериальным давлением (САД) 160 мм рт.ст. и/или диастолическим артериальным давлением (ДАД) 100 мм рт.ст. с антигипертензивными лекарственными средствами или без них.

QTcF > 470 мсек для женщин или > 450 мсек для мужчин на скрининговой ЭКГ с коррекцией Фридериси, врожденный синдром удлиненного интервала QT.

Острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия < 3 месяцев (месяцев до включения в исследование).

Клинически значимое заболевание клапанов сердца с документально подтвержденным нарушением сердечной функции.

Симптоматический перикардит.

Данные в анамнезе или текущая документально подтвержденная кардиомиопатия.

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40%, что определено с помощью эхокардиограммы (ЕСНО) или радиоизотопной вентрикулографии (MUGA).

Наличие в анамнезе или в настоящее время любых клинически значимых сердечных аритмий, например, желудочковых, наджелудочковых, узловых аритмий или нарушений проводимости (квалификатор ТВС :... требующих установления кардиостимулятора или не контролируемых лекарственными средствами).

Наличие нестабильной фибрилляции предсердий (частота желудочкового ответа > 100 ударов в минуту).

Примечание: Пациенты со стабильной фибрилляцией предсердий могут быть включены в исследование при условии, что они не соответствуют другим критериям исключения со стороны заболеваний сердца.

Полная блокада левой ножки пучка Гиса (БПНПГ), двухпучковая блокада.

Любые клинически значимые отклонения сегмента ST и/или зубца T.

7. Токсичность, связанная с предшествующей Ю терапией, которая привела к прекращению терапии. Не исключаются адекватно пролеченные пациенты с лекарственной сыпью на коже или с заместительной терапией при эндокринопатиях, при условии, что эти токсические эффекты не привели к прекращению предшествующего лечения.

8. Пациенты с активным, известным или подозреваемым аутоиммунным заболеванием. Субъекты с витилиго, сахарным диабетом I типа, остаточным гипотиреозом из-за аутоиммунного состояния, требующего только заместительную гормональную терапию, псориазом, не требующим системного лечения, или состояниями, для которых не ожидаются повторения в отсутствие внешнего триггера, разрешены к включению при условии, что триггера можно избежать.

9. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или активная инфекция вируса гепатита В (ВГВ) или гепатита С (ВГС).

Тестирование не является обязательным для участия. Следует рассмотреть возможность тестирования на ВГС, если у пациента есть риск недиагностированного ВГС (например, употребление инъекционных наркотиков в анамнезе).

10. Злокачественные заболевания, не относящиеся к лечению в данном исследовании. Исключения из этого исключения включают следующее: злокачественные новообразования, которые лечились до излечения и не рецидивировали в течение 2 лет до исследуемого лечения; полностью резецированный базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи; любое злокачественное новообразование, считающееся безболезненным и никогда не требующее лечения; и полностью резецированная карцинома in situ любого типа.

11. Системная противораковая терапия в течение 2 недель после первой дозы исследуемого лекарственного средства. Для цитотоксических агентов, которые обладают большой отсроченной токсичностью, например, митомицина С и нитрозомочевины, период вымывания составляет 4 недели. Для пациентов, получающих противоопухолевую иммунотерапию, такую как антагонисты СТГА-4, период вымывания составляет 6 недель.

12. Активная диарея СТСАЕ степени 2 или заболевание, связанное с хронической диареей (например, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника).

13. Наличие 2: Токсичность СТСАЕ 2 степени (за исключением алопеции, периферической нейропатии и ототоксичности, которые исключаются, если > = СТСАЕ степени 3) вследствие предшествующей терапии рака.

14. Активная инфекция, требующая системной антибактериальной терапии.

15. Активное изъязвление верхних отделов желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечное кровотечение.

16. Активный кровотокающий диатез или прием пероральных лекарственных средств против витамина К (за исключением низких доз варфарина и аспирина или эквивалента, если INR <= 2,0).

17. Активное аутоиммунное заболевание, моторная нейропатия, имеющая аутоиммунное происхождение, и другие аутоиммунные заболевания ЦНС.

18. Пациенты, которым требуются сопутствующие иммунодепрессанты или хроническое лечение кортикоидами, за исключением: заместительная доза стероидов при надпочечниковой недостаточности

разрешены местные, ингаляционные, назальные и офтальмологические стероиды.

19. Использование любых живых вакцин против инфекционных заболеваний (например, гриппа, ветряной оспы, пневмококка) в течение 4 недель после начала исследуемого лечения (примечание: использование живых вакцин не допускается на протяжении всего периода исследования).

20. Использование гемопоэтических колониестимулирующих факторов роста (например, Г-КСФ, ГМКСФ, М-КСФ) < 2 недель до начала приема исследуемого лекарственного средства. Эритроидстимулирующее средство разрешено, если оно было начато по крайней мере за 2 недели до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

21. Серьезное хирургическое вмешательство в течение 2 недель после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства (NB медиастиноскопия, введение устройства для доступа к центральным венам или введение зонда для питания не считаются серьезной операцией).

22. Лучевая терапия в течение 2 недель после первой дозы исследуемого лекарственного средства, за исключением паллиативной лучевой терапии в ограниченном поле, например, для лечения боли в костях или очагового болезненного образования опухоли. Чтобы можно было оценить ответ на лечение, пациенты должны иметь измеримое заболевание, которое не было облучено.

23. Участие в интервенционном исследовании в течение 2 недель после первой дозы исследуемого лекарственного средства.

24. Любое заболевание, которое, по мнению исследователя, может помешать участию пациента в клиническом исследовании из-за соображений безопасности, соблюдения процедур клинического исследования или интерпретации результатов исследования.

25. Сексуально активные мужчины, за исключением случаев, когда они используют презерватив во время полового акта во время приема лекарственного средства и в течение 90 дней после прекращения исследуемого лечения, и не должны иметь ребенка в этот период. Презервативы также должны использоваться мужчинами, подвергшимися вазэктомии, чтобы предотвратить доставку лекарственного средства через семенную жидкость.

26. Беременные или кормящие женщины, у которых беременность определяется как состояние женщины после зачатия и до прерывания беременности, подтвержденное положительным лабораторным тестом на ХГЧ. В редких случаях опухоли, секретирующей эндокрины, уровень ХГЧ может быть выше нормы, но при отсутствии беременности у пациента. В этих случаях следует провести повторный анализ ХГЧ в сыворотке (без приведения результата) и УЗИ влагалища/таза, чтобы исключить беременность. После подтверждения результатов и обсуждения с медицинским представителем эти пациенты могут участвовать в исследовании.

27. Женщины детородного возраста, определяемые как все женщины, физиологически способные забеременеть, за исключением случаев, когда они использовали высокоэффективные способы контрацепции во время исследуемого лечения и в течение 90 дней после приема последней любой дозы исследуемого лекарственного средства. К высокоэффективным способам контрацепции относятся:

Полное воздержание (когда это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациента. Периодическое воздержание (например, календарное, овуляционное, симптотермальное, постовульционное) и отмена не являются приемлемыми способами контрацепции.

Стерилизация для женщин (наличие хирургической билатеральной овариэктомии с гистерэктомией или без), общая гистерэктомия или перевязывание маточных труб за не менее чем 6 недель, перед приемом исследуемого лекарственного средства. В случае только овариэктомии, только если репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов.

Стерилизация для мужчин (по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга). Для пациентов, участвовавших в исследовании, партнер-мужчина, подвергшийся вазэктомии, должен быть единственным партнером этого пациента.

Использование пероральных (эстроген и прогестерон), инъекционных или имплантированных гормональных средств контрацепции или размещение внутриматочных устройств (ВМС) или внутриматочной системы (ИУС) или других форм гормональной контрацепции, которые имеют сравнимую эффективность (частота неэффективности < 1%), например, гормональное вагинальное кольцо или трансдермальная гормональная контрацепция.

В случае использования оральных контрацептивов женщины должны быть стабильно на одной и той же таблетке в течение как минимум 3 месяцев до начала приема исследуемого лекарственного средства.

Женщины, которые расценены как постменопаузальные и не находящиеся в детородном возрасте, если у них в течение 12 месяцев отмечается естественная (спонтанная) аменорея с соответствующим клиническим профилем (например, в соответствии с возрастом, анамнезом вазомоторных симптомов) или если они перенесли двустороннюю хирургическую овариэктомию (с гистерэктомией или без нее), или перевязку маточных труб по меньшей мере 6 недель назад. В случае только овариэктомии, только если репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов, она считается не способной к деторождению.

Дозолимитирующая токсичность и принципы модификации доз.

Дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) определяется как любое из следующих событий, которые считаются, по крайней мере, возможно, связаны с АДС по суждению исследователя, что происходит в течение 21-дневного периода оценки ДЛТ. Токсичность, ясно и непосредственно связана с основным заболеванием или другой этиологией исключается из этого определения.

Определения ДЛТ.

Гематологическая ДЛТ определяется как:

Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция 3 или 4 степени.

Нейтропения 4 степени продолжительностью > 7 дней.

Тромбоцитопения 4 степени.

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

Анемия 3 степени, требующая переливания.

Анемия 4 степени.

Негематологическая ДЛТ определяется как:

Негематологическая токсичность 4 степени.

Негематологическая токсичность 3 степени, длящаяся > 3 дней, несмотря на оптимальную поддерживающую терапию или медицинское вмешательство.

Случай закона Хай (уровень АСТ и/или АЛТ > 3x ULN и уровень билирубина > 2x ULN, и без первоначальных данных о холестазах (активность щелочной фосфатазы в сыворотке (ЩФ) < 2x ULN) и никакой другой причины, которая могла бы объяснить комбинацию повышенных уровней трансаминаз и общего билирубина в сыворотке, такая как вирусный гепатит А, В или С, ранее существовавшее или острое заболевание печени, или другое лекарство, способное вызвать наблюдаемое повреждение).

Гиперчувствительность 3 степени и выше/реакция, связанная с инфузией (независимо от премедикации). Гиперчувствительность 3 степени/реакция, связанная с инфузией, которая проходит в течение 8 часов после начала при соответствующем клиническом лечении, не квалифицируется как ДЛТ.

Снижение ФВЛЖ до < 40% или > 20% от исходного уровня.

Синдром лизиса опухоли 4 степени (СЛО 3 степени не будет считаться ДОТ, если только он не приведет к необратимому повреждению целевого органа).

Следующие состояния не считаются негематологическими ДЛТ:

Усталость 3 степени в течение ≤ 7 дней.

Диарея, тошнота или рвота 3 степени в отсутствие премедикации, которая реагирует на терапию и улучшается как минимум на 1 степень в течение 3 дней для явлений 3 степени или до ≤ 1 степени в течение 7 дней.

Повышение уровня АСТ или АЛТ ≥ 5xULN, но ≤ 8xULN, без одновременного повышения уровня билирубина, которое понижается до ≤ 2 степени в течение 5 дней после начала.

Липаза сыворотки или амилаза сыворотки 3 степени в течение ≤ 7 дней при отсутствии клинических признаков или симптомов панкреатита.

Пациенты, у которых наблюдается ДЛТ, которая разрешается или стабилизируется при соответствующем медицинском лечении, могут продолжать лечение по усмотрению исследователя после консультации со спонсором.

Модификации дозы.

Рекомендации по управлению специфической токсичностью подробно описаны в таблице ниже. Для управления событиями, не указанными в таблицах, следующие рекомендации могут служить руководством для исследователей:

Оценка НЯ	Руководство по управлению ADC
1	Коррекции дозы не требуется.
2	<p><u>Первое появление:</u> Рассмотрите возможность остановки приема одного или обоих лекарственных средств до улучшения до ≤ 1 степени или до исходного уровня. До улучшения состояния можно пропустить до 1 дозы одного или обоих лекарственных средств. Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы одного или обоих лекарственных средств, продолжайте прием одного или обоих лекарственных средств на уровне исходной назначенной дозы в последующих циклах лечения.</p> <p>Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня не наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы, окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств.</p> <p><u>Второе появление:</u> Остановите прием одного или обоих лекарственных средств до улучшения до ≤ 1 степени или до исходного уровня. До улучшения состояния можно пропустить до 1 дозы одного или обоих лекарственных средств. Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы, продолжайте прием одного или обоих лекарственных средств на уровне 1 дозы ниже исходной назначенной дозы в последующих циклах лечения. Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня не наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы, окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств.</p> <p><u>Третье появление:</u> Окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств.</p>
3	<p><u>Первое появление:</u> Остановите прием одного или обоих лекарственных средств до улучшения до ≤ 1 степени или до исходного уровня. До улучшения состояния можно пропустить до 1 дозы одного или обоих лекарственных средств, затем продолжить прием на уровне 1 дозы ниже исходной назначенной дозы в последующих циклах лечения.</p> <p><u>Второе появление:</u> Окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств</p>
4	Окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств.

Пример 3.
Способы.

Анализ пролиферации на основе МТТ и расчет IC50 на клеточных линиях, подвергшихся (96 ч) воздействию возрастающих концентраций ADCx19. Корреляция Пирсона (r): рассчитано для IC50 по сравнению с уровнями экспрессии CD19 на клеточной поверхности (абсолютное количественное определение флуоресценции с помощью микросфер Quantum Simply Cellular; неабсолютное, данные из PMID 29298756) и по сравнению с уровнями РНК (массивы HT-12 Illumina и панель биомаркеров онкологии HTG EdgeSeq, данные из PMID 29066507). Синергизм через 96 часов оценивали с помощью индекса комбинирования Chou-Talalay (CI) (CI синергизма $<0,9$, аддитивный CI = $0,9-1,1$, антагонизма/отсутствие пользы CI $> 1,1$) на 2 активированных В-клеточных (ABC) ДВКЛ (OCI-LY-3, TMD8) и 2 зародышевых центрах (GCB) ДВКЛ (VAL, WSU-DLCL2).

Результаты.

Медиана IC50 ADCx19 составляла 4 нМ (95% ДИ, 2-10 нМ) в 48 линиях В-клеточной лимфомы и, как и ожидалось, исходя из профиля экспрессии CD19, более чем в 800 раз выше в 9 линиях Т-клеточных лимфом (3,5 нМ; 95% ДИ, 0,8-11 нМ). Сосредоточившись на В-клеточных лимфомах, активность ADCx19 in vitro коррелировала с его целевой экспрессией, измеренной как на уровне белка клеточной поверхности [(абсолютное количественное определение, n = 40, r -0,37 P 0,02; неабсолютное количественное определение, n = 42, -0,48, P 0,001] так и на уровне РНК [(массивы, n = 39, -0,69 P <0,001; HTG, n = 31, -0,73 P 0,001]. При ДВКЛ наличие транслокаций BCL2 и MYC или инактивация TP53 не влияли на чувствительность к ADCx19.

Затем ADCx19 объединяли в клеточных линиях GCB- и ABC-DLBCL с одним или другим агентом: ингибитором PI3K, иделалисибом и копанлисибом. Синергизм во всех клеточных линиях был достигнут при комбинировании ADCx19 с иделалисибом. Синергизм наблюдали в половине клеточных линий, протестированных с копанлисибом (OCI-LY-3, VAL).

Данные представлены в таблицах ниже.

Комбинации ADCx19 + иделалисиб.

Клеточная линия: OCI-LY3.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_8800.

ADCx19 (нМ)	Иделалисиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Иделалисиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,95	0,95	1,56	1250	0,46	0,16
0,02	19,53	0,85	0,21	1,56	5000	0,36	0,22
0,02	78,13	0,78	0,26	1,56	20000	0,28	0,38
0,02	312,5	0,80	1,36	6,25	4,88	0,64	0,04
0,02	1250	0,68	1,29	6,25	19,53	0,62	0,04
0,02	5000	0,55	1,46	6,25	78,13	0,53	0,04
0,02	20000	0,39	1,21	6,25	312,5	0,44	0,05
0,1	4,88	1,00	269,02	6,25	1250	0,37	0,08
0,1	19,53	0,95	2,79	6,25	5000	0,26	0,09
0,1	78,13	0,73	0,15	6,25	20000	0,18	0,10
0,1	312,5	0,72	0,50	25	4,88	0,41	0,08
0,1	1250	0,65	0,97	25	19,53	0,33	0,06
0,1	5000	0,52	1,04	25	78,13	0,25	0,05
0,1	20000	0,36	0,89	25	312,5	0,20	0,04
0,39	4,88	0,88	0,10	25	1250	0,12	0,03
0,39	19,53	0,93	1,53	25	5000	0,11	0,03
0,39	78,13	0,75	0,18	25	20000	0,08	0,03
0,39	312,5	0,64	0,20	100	4,88	0,15	0,13
0,39	1250	0,50	0,22	100	19,53	0,09	0,09
0,39	5000	0,46	0,59	100	78,13	0,06	0,07
0,39	20000	0,33	0,71	100	312,5	0,05	0,06
1,56	4,88	0,83	0,05	100	1250	0,05	0,06
1,56	19,53	0,74	0,05	100	5000	0,04	0,05
1,56	78,13	0,64	0,06	100	20000	0,03	0,04
1,56	312,5	0,55	0,09				

Клеточная линия: TMD8.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_A442.

Ссылка: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006).

ADCx19 (нМ)	Иделаписиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Иделаписиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,85	1,47	0,39	78,13	0,27	0,83
0,02	19,53	0,62	1,27	0,39	312,5	0,10	0,77
0,02	78,13	0,31	1,06	1,56	4,88	0,64	0,84
0,02	312,5	0,13	1,08	1,56	19,53	0,44	0,64
0,1	4,88	0,85	1,61	1,56	78,13	0,16	0,37
0,1	19,53	0,62	1,29	1,56	312,5	0,06	0,37
0,1	78,13	0,29	0,97	6,25	4,88	0,25	0,17
0,1	312,5	0,12	1,02	6,25	19,53	0,12	0,09
0,39	4,88	0,81	1,58	6,25	78,13	0,04	0,05
0,39	19,53	0,61	1,29	6,25	312,5	0,02	0,07

Клеточная линия: VAL.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1819.

ADCx19 (нМ)	Иделаписиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Иделаписиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,92	0,33	0,39	4,88	0,57	0,69
0,02	19,53	0,88	0,47	0,39	19,53	0,52	0,66
0,02	78,13	0,78	0,32	0,39	78,13	0,50	0,66
0,02	312,5	0,78	1,14	0,39	312,5	0,50	0,69
0,02	1250	0,72	1,94	0,39	1250	0,48	0,78
0,02	5000	0,55	1,25	0,39	5000	0,40	0,87
0,02	20000	0,38	0,90	0,39	20000	0,30	0,90
0,1	4,88	0,76	0,23	1,56	4,88	0,28	2,07
0,1	19,53	0,70	0,23	1,56	19,53	0,27	2,04
0,1	78,13	0,67	0,26	1,56	78,13	0,29	2,10
0,1	312,5	0,69	0,54	1,56	312,5	0,28	2,09
0,1	1250	0,63	0,86	1,56	1250	0,28	2,09
0,1	5000	0,51	1,03	1,56	5000	0,27	2,11
0,1	20000	0,36	0,91	1,56	20000	0,23	2,09

Клеточная линия: WSU-DLCL2.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1902.

ADCx19 (нМ)	Идеалисиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Идеалисиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,91	0,17	1,56	1250	0,49	0,27
0,02	19,53	0,87	0,23	1,56	5000	0,37	0,25
0,02	78,13	0,84	0,52	1,56	20000	0,24	0,20
0,02	312,5	0,81	1,33	6,25	4,88	0,50	0,59
0,02	1250	0,73	1,57	6,25	19,53	0,46	0,54
0,02	5000	0,57	1,15	6,25	78,13	0,42	0,50
0,02	20000	0,31	0,29	6,25	312,5	0,40	0,48
0,1	4,88	0,89	0,14	6,25	1250	0,34	0,43
0,1	19,53	0,78	0,07	6,25	5000	0,28	0,39
0,1	78,13	0,79	0,24	6,25	20000	0,17	0,29
0,1	312,5	0,76	0,62	25	4,88	0,31	1,52
0,1	1250	0,66	0,69	25	19,53	0,33	1,59
0,1	5000	0,53	0,75	25	78,13	0,31	1,50
0,1	20000	0,32	0,36	25	312,5	0,29	1,43
0,39	4,88	0,84	0,13	25	1250	0,26	1,32
0,39	19,53	0,79	0,13	25	5000	0,21	1,14
0,39	78,13	0,75	0,19	25	20000	0,14	0,88
0,39	312,5	0,72	0,42	100	4,88	0,26	5,29
0,39	1250	0,62	0,49	100	19,53	0,25	5,16
0,39	5000	0,50	0,56	100	78,13	0,25	5,18
0,39	20000	0,28	0,24	100	312,5	0,26	5,20
1,56	4,88	0,66	0,22	100	1250	0,23	4,80
1,56	19,53	0,63	0,21	100	5000	0,19	4,25
1,56	78,13	0,59	0,20	100	20000	0,12	3,10
1,56	312,5	0,56	0,23				

Комбинации ADCx19 + копанлисиб.

Клеточная линия: OCI-LY3.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_8800.

ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	0,49	1	3479949534	1,56	31,25	0,43	0,41
0,02	1,95	1	3482371896	1,56	125	0,25	0,63
0,02	7,81	0,85	0,68	1,56	500	0,09	0,77
0,02	31,25	0,59	0,67	6,25	0,49	0,63	0,95
0,02	125	0,34	0,98	6,25	1,95	0,50	0,43
0,02	500	0,10	0,85	6,25	7,81	0,43	0,35
0,1	0,49	0,95	0,68	6,25	31,25	0,25	0,23
0,1	1,95	0,91	0,53	6,25	125	0,15	0,35
0,1	7,81	0,78	0,46	6,25	500	0,07	0,54
0,1	31,25	0,51	0,49	25	0,49	0,45	1,23
0,1	125	0,33	0,92	25	1,95	0,35	0,65
0,1	500	0,10	0,87	25	7,81	0,22	0,26
0,39	0,49	0,99	20,88	25	31,25	0,11	0,12
0,39	1,95	0,92	1,42	25	125	0,07	0,18
0,39	7,81	0,67	0,32	25	500	0,04	0,34
0,39	31,25	0,46	0,42	100	0,49	0,18	0,60
0,39	125	0,29	0,78	100	1,95	0,11	0,26
0,39	500	0,10	0,78	100	7,81	0,06	0,09
1,56	0,49	0,75	0,58	100	31,25	0,03	0,05
1,56	1,95	0,72	0,51	100	125	0,03	0,09
1,56	7,81	0,59	0,34	100	500	0,03	0,21

Клеточная линия: TMD8.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_A442.

Ссылка: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006).

ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	0,49	0,83	1,30	0,39	1,95	0,37	1,05
0,02	1,95	0,42	1,09	1,56	0,49	0,43	0,91
0,1	0,49	0,80	1,23	1,56	1,95	0,14	0,51
0,1	1,95	0,41	1,08	6,25	0,49	0,09	0,55
0,39	0,49	0,73	1,20	6,25	1,95	0,03	0,24

Клеточная линия: VAL.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL 1819.

ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	0,49	0,80	0,58	0,1	31,25	0,39	0,84
0,02	1,95	0,73	0,64	0,1	125	0,26	1,11
0,02	7,81	0,57	0,61	0,39	0,49	0,42	0,94
0,02	31,25	0,44	0,93	0,39	1,95	0,38	0,83
0,02	125	0,28	1,18	0,39	7,81	0,34	0,75
0,1	0,49	0,67	0,90	0,39	31,25	0,30	0,86
0,1	1,95	0,57	0,62	0,39	125	0,23	1,06
0,1	7,81	0,48	0,63				

Клеточная линия: WSU-DLCL2.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1902.

ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	0,49	1	1.25367E+11	1,56	31,25	0,48	0,72
0,02	1,95	1	1.25367E+11	1,56	125	0,26	1,71
0,02	7,81	0,91	0,38	6,25	0,49	0,52	1,02
0,02	31,25	0,74	0,73	6,25	1,95	0,48	0,82
0,02	125	0,35	1,86	6,25	7,81	0,43	0,70
0,1	0,49	1	6.26833E+11	6,25	31,25	0,37	0,84
0,1	1,95	0,98	15,34	6,25	125	0,20	1,62
0,1	7,81	0,83	0,42	25	0,49	0,39	1,70
0,1	31,25	0,70	0,74	25	1,95	0,38	1,56
0,1	125	0,32	1,80	25	7,81	0,36	1,44
0,39	0,49	0,93	4,25	25	31,25	0,31	1,39
0,39	1,95	0,87	1,51	25	125	0,17	1,72
0,39	7,81	0,75	0,55	100	0,49	0,32	3,86
0,39	31,25	0,62	0,74	100	1,95	0,31	3,73
0,39	125	0,32	1,81	100	7,81	0,29	3,13
1,56	0,49	0,75	1,53	100	31,25	0,28	3,21
1,56	1,95	0,66	0,74	100	125	0,15	2,16
1,56	7,81	0,59	0,57				

Заключение.

Сильная противолимфомная активность одного агента ADCx19 *in vitro* коррелирует с его целевой экспрессией и поддерживает текущие клинические исследования рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ. Данные о новой комбинации иделалисиба и копанлисиба указывают на правдоподобный клинический синергизм.

Пример 4.

Способы.

Анализ пролиферации на основе МТТ и расчет IC50 на клеточных линиях, подвергшихся (96 ч) воздействию возрастающих концентраций ADCx19. Корреляция Пирсона (r): рассчитано для IC50 по сравнению с уровнями экспрессии CD19 на клеточной поверхности (абсолютное количественное определение флуоресценции с помощью микросфер Quantum Simply Cellular; неабсолютное, данные из PMID 29298756) и по сравнению с уровнями РНК (массивы HT-12 Illumina и панель биомаркеров онкологии HTG EdgeSeq, данные из PMID 29066507). Синергизм через 96 часов оценивали с помощью индекса комбинирования Chou-Talalay (CI) (CI синергизма <0,9, аддитивный CI = 0,9-1,1, антагонизма/отсутствие пользы CI > 1,1) на 2 активированных В-клеточных (ABC) ДВКЛ (OCI-LY-3, TMD8) и 2 зародышевых центрах (GCB) ДВКЛ (VAL, WSU-DLCL2).

Результаты.

Медиана IC50 ADCx19 составляла 4 нМ (95% ДИ, 2-10 нМ) в 48 линиях В-клеточной лимфомы и, как и ожидалось, исходя из профиля экспрессии CD19, более чем в 800 раз выше в 9 линиях Т-клеточных лимфом (3,5 нМ; 95% ДИ, 0,8-11 нМ). Сосредоточившись на В-клеточных лимфомах, активность ADCx19 *in vitro* коррелировала с его целевой экспрессией, измеренной как на уровне белка клеточной поверхности [(абсолютное количественное определение, n = 40, r -0,37 P 0,02; неабсолютное количественное определение, n = 42, -0,48, P 0,001] так и на уровне РНК [(массивы, n = 39, -0,69 P <0,001; HTG, n = 31, -0,73 P 0,001]. При ДВКЛ наличие транслокаций BCL2 и MYC или инактивация TP53 не влияли на чувствительность к ADCx19.

Затем ADCx19 объединяли в клеточных линиях GCB- и ABC-DLBCL с ингибитором протеасом бортезомибом (только ABC), химиотерапевтическим агентом бендамустином и с ингибитором PARP олапарибом.

Синергизм был достигнут во всех клеточных линиях, кроме OCI-L Y-3 с бендамустином.

Синергизм наблюдался в половине клеточных линий, протестированных с олапарибом (VAL, WSU-DLCL2).

Не отмечали никаких преимуществ при добавлении бортезомиба и леналидомида к ADCT-402 в двух ABC DLBCL (TMD8, OCI-LY-3).

Данные представлены в таблицах ниже.

Комбинации ADCx19 + бендамустин.

Клеточная линия: OCI-LY3.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_8800.

ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,99	4,06	1,56	312,5	0,82	1,52
0,02	19,53	0,90	0,07	1,56	1250	0,87	2,91
0,02	78,13	1,00	2.53E+21	1,56	5000	0,71	0,61
0,02	312,5	1,00	1.01E+22	6,25	4,88	0,55	0,78
0,02	1250	0,99	959,02	6,25	19,53	0,55	0,80
0,02	5000	0,88	1,79	6,25	78,13	0,59	1,02
0,1	4,88	0,99	17,12	6,25	312,5	0,60	1,10
0,1	19,53	0,99	46,93	6,25	1250	0,61	1,12
0,1	78,13	0,97	5,03	6,25	5000	0,42	0,35
0,1	312,5	0,95	2,89	25	4,88	0,32	0,73
0,1	1250	0,97	45,19	25	19,53	0,32	0,74
0,1	5000	0,83	0,60	25	78,13	0,31	0,69
0,39	4,88	0,96	4,86	25	312,5	0,31	0,70
0,39	19,53	0,87	0,68	25	1250	0,28	0,57
0,39	78,13	0,89	0,99	25	5000	0,16	0,18
0,39	312,5	1,00	1.01E+22	100	4,88	0,11	0,36
0,39	1250	0,99	1028,40	100	19,53	0,11	0,39
0,39	5000	0,83	0,94	100	78,13	0,11	0,38
1,56	4,88	0,81	1,29	100	312,5	0,10	0,33
1,56	19,53	0,86	2,31	100	1250	0,10	0,30
1,56	78,13	0,82	1,47	100	5000	0,06	0,14

Клеточная линия: TMD8.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_A442.

Ссылка: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006).

ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,92	0,07	1,56	1250	0,94	12,60
0,02	19,53	0,92	0,09	1,56	5000	0,88	4,76
0,02	78,13	0,93	0,30	1,56	20000	0,27	0,04
0,02	312,5	0,97	10,16	6,25	4,88	0,69	1,92
0,02	1250	0,94	6,75	6,25	19,53	0,71	2,24
0,02	5000	0,87	1,46	6,25	78,13	0,70	2,04
0,02	20000	0,31	0,00	6,25	312,5	0,66	1,59
0,1	4,88	0,90	0,24	6,25	1250	0,68	1,90
0,1	19,53	0,90	0,24	6,25	5000	0,56	0,88
0,1	78,13	0,92	0,44	6,25	20000	0,12	0,04
0,1	312,5	0,91	0,53	25	4,88	0,27	0,61
0,1	1250	0,96	24,62	25	19,53	0,26	0,58
0,1	5000	0,86	1,22	25	78,13	0,26	0,60
0,1	20000	0,32	0,01	25	312,5	0,26	0,57
0,39	4,88	0,95	2,67	25	1250	0,25	0,54
0,39	19,53	0,94	2,26	25	5000	0,20	0,35
0,39	78,13	0,94	2,08	25	20000	0,04	0,03
0,39	312,5	0,97	17,42	100	4,88	0,08	0,33
0,39	1250	0,99	702,11	100	19,53	0,08	0,34
0,39	5000	0,93	12,28	100	78,13	0,08	0,35
0,39	20000	0,30	0,01	100	312,5	0,08	0,31
1,56	4,88	0,92	4,65	100	1250	0,08	0,31
1,56	19,53	0,94	8,37	100	5000	0,06	0,19
1,56	78,13	0,91	4,10	100	20000	0,01	0,03
1,56	312,5	0,92	6,09				

Клеточная линия: VAL.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1819.

ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,89	0,58	0,39	4,88	0,64	1,47
0,02	19,53	0,87	0,55	0,39	19,53	0,60	1,15
0,02	78,13	0,88	1,10	0,39	78,13	0,63	1,40
0,02	312,5	0,84	1,44	0,39	312,5	0,58	1,08
0,02	1250	0,82	3,09	0,39	1250	0,58	1,11
0,02	5000	0,69	1,49	0,39	5000	0,46	0,65
0,02	20000	0,26	0,03	0,39	20000	0,16	0,08
0,1	4,88	0,82	1,27	1,56	4,88	0,24	0,62
0,1	19,53	0,79	1,01	1,56	19,53	0,24	0,62
0,1	78,13	0,80	1,16	1,56	78,13	0,27	0,73
0,1	312,5	0,77	1,09	1,56	312,5	0,22	0,52
0,1	1250	0,75	1,60	1,56	1250	0,22	0,51
0,1	5000	0,61	0,77	1,56	5000	0,17	0,34
0,1	20000	0,24	0,06	1,56	20000	0,07	0,09

Клеточная линия: WSU-DLCL2.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1902.

ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,92	0,13	1,56	1250	0,86	2,68
0,02	19,53	0,91	0,07	1,56	5000	0,90	5,05
0,02	78,13	0,91	0,13	1,56	20000	0,53	0,12
0,02	312,5	0,90	0,07	6,25	4,88	0,70	1,79
0,02	1250	0,92	1,69	6,25	19,53	0,67	1,37
0,02	5000	0,92	49,68	6,25	78,13	0,66	1,31
0,02	20000	0,88	0,06	6,25	312,5	0,67	1,40
0,1	4,88	0,93	1,50	6,25	1250	0,70	1,74
0,1	19,53	0,90	0,36	6,25	5000	0,58	0,71
0,1	78,13	0,89	0,26	6,25	20000	0,31	0,09
0,1	312,5	0,90	0,30	25	4,88	0,38	0,62
0,1	1250	0,89	0,25	25	19,53	0,35	0,51
0,1	5000	0,92	63,54	25	78,13	0,37	0,60
0,1	20000	0,84	0,11	25	312,5	0,37	0,57
0,39	4,88	0,88	0,84	25	1250	0,35	0,52
0,39	19,53	0,87	0,77	25	5000	0,29	0,30
0,39	78,13	0,87	0,76	25	20000	0,25	0,22
0,39	312,5	0,89	0,97	100	4,88	0,22	0,61
0,39	1250	0,87	0,73	100	19,53	0,23	0,69
0,39	5000	0,90	1,27	100	78,13	0,23	0,66
0,39	20000	0,75	0,18	100	312,5	0,22	0,62
1,56	4,88	0,90	4,65	100	1250	0,21	0,58
1,56	19,53	0,87	2,76	100	5000	0,19	0,47
1,56	78,13	0,86	2,44	100	20000	0,13	0,20
1,56	312,5	0,85	2,34				

Комбинации ADCx19 + олапариб.

Клеточная линия: OCI-LY3.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_8800.

ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	27,43	0,96	0,08	1,56	740,74	0,79	1,34
0,02	82,30	1	338,21	1,56	2222,22	0,44	2,07
0,02	246,91	1	365,58	6,25	27,43	0,78	1,31
0,02	740,74	0,92	1,41	6,25	82,30	0,69	1,01
0,02	2222,22	0,60	2,33	6,25	246,91	0,54	0,85
0,1	27,43	0,96	0,13	6,25	740,74	0,37	0,98
0,1	82,30	0,94	0,22	6,25	2222,22	0,33	2,06
0,1	246,91	0,96	0,64	25	27,43	0,42	1,79
0,1	740,74	0,95	1,64	25	82,30	0,41	1,78
0,1	2222,22	0,63	2,43	25	246,91	0,28	1,36
0,39	27,43	0,91	0,21	25	740,74	0,34	2,00
0,39	82,30	0,95	0,42	25	2222,22	0,16	2,06
0,39	246,91	0,94	0,71	100	27,43	0,18	3,23
0,39	740,74	0,84	1,21	100	82,30	0,17	3,04
0,39	2222,22	0,54	2,22	100	246,91	0,14	2,82
1,56	27,43	0,77	0,33	100	740,74	0,13	2,82
1,56	82,30	0,83	0,51	100	2222,22	0,05	2,18
1,56	246,91	0,84	0,77				

Клеточная линия: TMD8.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_A442.

Ссылка: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006).

ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,85	1,48	0,39	78,13	0,27	0,82
0,02	19,53	0,62	1,26	1,56	4,88	0,64	0,84
0,02	78,13	0,31	1,05	1,56	19,53	0,44	0,64
0,1	4,88	0,85	1,62	1,56	78,13	0,16	0,37
0,1	19,53	0,62	1,29	6,25	4,88	0,25	0,17
0,1	78,13	0,29	0,95	6,25	19,53	0,12	0,09
0,39	4,88	0,81	1,58	6,25	78,13	0,04	0,05
0,39	19,53	0,61	1,28				

Клеточная линия: VAL.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1819.

ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,92	0,33	0,39	4,88	0,57	0,69
0,02	19,53	0,88	0,47	0,39	19,53	0,52	0,66
0,02	78,13	0,78	0,32	0,39	78,13	0,50	0,66
0,02	312,5	0,78	1,14	0,39	312,5	0,50	0,69
0,02	1250	0,72	1,94	0,39	1250	0,48	0,78
0,02	5000	0,55	1,25	0,39	5000	0,40	0,87
0,02	20000	0,38	0,90	0,39	20000	0,30	0,90
0,1	4,88	0,76	0,23	1,56	4,88	0,28	2,07
0,1	19,53	0,70	0,23	1,56	19,53	0,27	2,04
0,1	78,13	0,67	0,26	1,56	78,13	0,29	2,10
0,1	312,5	0,69	0,54	1,56	312,5	0,28	2,09
0,1	1250	0,63	0,86	1,56	1250	0,28	2,09
0,1	5000	0,51	1,03	1,56	5000	0,27	2,11
0,1	20000	0,36	0,91	1,56	20000	0,23	2,09

Клеточная линия: WSU-DLCL2.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1902.

ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Олапариб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	4,88	0,91	0,17	1,56	1250	0,49	0,27
0,02	19,53	0,87	0,23	1,56	5000	0,37	0,25
0,02	78,13	0,84	0,52	1,56	20000	0,24	0,20
0,02	312,5	0,81	1,33	6,25	4,88	0,50	0,59
0,02	1250	0,73	1,57	6,25	19,53	0,46	0,54
0,02	5000	0,57	1,15	6,25	78,13	0,42	0,50
0,02	20000	0,31	0,29	6,25	312,5	0,40	0,48
0,1	4,88	0,89	0,14	6,25	1250	0,34	0,43
0,1	19,53	0,78	0,07	6,25	5000	0,28	0,39
0,1	78,13	0,79	0,24	6,25	20000	0,17	0,29
0,1	312,5	0,76	0,62	25	4,88	0,31	1,52
0,1	1250	0,66	0,69	25	19,53	0,33	1,59
0,1	5000	0,53	0,75	25	78,13	0,31	1,50
0,1	20000	0,32	0,36	25	312,5	0,29	1,43
0,39	4,88	0,84	0,13	25	1250	0,26	1,32
0,39	19,53	0,79	0,13	25	5000	0,21	1,14
0,39	78,13	0,75	0,19	25	20000	0,14	0,88
0,39	312,5	0,72	0,42	100	4,88	0,26	5,29
0,39	1250	0,62	0,49	100	19,53	0,25	5,16
0,39	5000	0,50	0,56	100	78,13	0,25	5,18
0,39	20000	0,28	0,24	100	312,5	0,26	5,20
1,56	4,88	0,66	0,22	100	1250	0,23	4,80
1,56	19,53	0,63	0,21	100	5000	0,19	4,25
1,56	78,13	0,59	0,20	100	20000	0,12	3,10
1,56	312,5	0,56	0,23	1,56	1250	0,49	0,27

Комбинации ADCx19 + бортезомиб.

Клеточная линия: OCI-LY3.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_8800.

ADCx19 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	0,002743	1	11,0	1,56	0,074074	1	857,1
0,02	0,008230	1	11,0	1,56	0,222222	0,927	127,2
0,02	0,024691	1	11,1	1,56	0,666667	0,974	275,6
0,02	0,074074	1	11,3	6,25	0,002743	0,853	2,2
0,02	0,222222	1	12,0	6,25	0,008230	0,865	6,0
0,02	0,666667	1	14,1	6,25	0,024691	0,979	10,1
0,1	0,002743	1	54,9	6,25	0,074074	0,883	49,9
0,1	0,008230	1	55,0	6,25	0,222222	0,786	185,5
0,1	0,024691	1	55,0	6,25	0,666667	0,841	498,6
0,1	0,074074	1	55,3	25	0,002743	0,665	3,1
0,1	0,222222	1	56,0	25	0,008230	0,693	8,3
0,1	0,666667	1	58,1	25	0,024691	0,809	20,3
0,39	0,002743	1	214,2	25	0,074074	0,800	60,8
0,39	0,008230	1	214,2	25	0,222222	0,711	209,7
0,39	0,024691	1	214,3	25	0,666667	0,741	601,0
0,39	0,074074	1	214,5	100	0,002743	0,473	4,4
0,39	0,222222	1	215,2	100	0,008230	0,580	10,3
0,39	0,666667	1	217,3	100	0,024691	0,559	29,5
1,56	0,002743	0,980	1,2	100	0,074074	0,633	78,9
1,56	0,008230	0,998	2,1	100	0,222222	0,574	252,2
1,56	0,024691	1	856,9	100	0,666667	0,559	768,7

Клеточная линия: TMD8.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_A442.

Ссылка: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006).

ADCx19 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	ДИ
0,02	0,002743	1,00	0,81	1,56	0,002743	0,98	0,42
0,02	0,008230	1,00	1,74	1,56	0,008230	1,00	28,02
0,02	0,024691	1,00	4,54	1,56	0,024691	0,92	0,33
0,02	0,074074	1,00	12,93	1,56	0,074074	0,92	0,44
0,02	0,222222	1,00	38,10	1,56	0,222222	0,89	0,72
0,02	0,666667	0,79	1,16	1,56	0,666667	0,65	1,12
0,1	0,002743	1,00	2,17	6,25	0,002743	0,52	0,55
0,1	0,008230	1,00	3,10	6,25	0,008230	0,48	0,53
0,1	0,024691	1,00	5,90	6,25	0,024691	0,50	0,56
0,1	0,074074	1,00	14,29	6,25	0,074074	0,46	0,59
0,1	0,222222	0,99	0,86	6,25	0,222222	0,45	0,76
0,1	0,666667	0,73	1,08	6,25	0,666667	0,35	1,14
0,39	0,002743	1,00	7,12	25	0,002743	0,10	1,13
0,39	0,008230	1,00	8,05	25	0,008230	0,09	1,10
0,39	0,024691	1,00	10,85	25	0,024691	0,10	1,13
0,39	0,074074	0,97	0,33	25	0,074074	0,10	1,17
0,39	0,222222	0,98	0,85	25	0,222222	0,11	1,32
0,39	0,666667	0,72	1,10	25	0,666667	0,07	1,44

Комбинации ADCx19 + леналидомид.

Клеточная линия: OCI-LY3.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_8800.

ADCx19 (нМ)	Леналидомид (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Леналидомид (нМ)	Fa	ДИ
0,02	312	1	1.50E+22	1,56	5000	0,95	35,91
0,02	625	1	1.50E+22	1,56	10000	0,98	1218,24
0,02	1250	0,99	54,36	1,56	20000	0,82	0,97
0,02	2500	0,96	1,75	6,25	312	0,91	22,38
0,02	5000	0,92	0,33	6,25	625	0,84	2,75
0,02	10000	1	1.50E+22	6,25	1250	0,79	0,81
0,02	20000	0,84	0,60	6,25	2500	0,82	1,60
0,1	312	1	7.49E+22	6,25	5000	0,80	1,06
0,1	625	0,93	1,04	6,25	10000	0,85	3,46
0,1	1250	0,90	0,27	6,25	20000	0,71	0,64
0,1	2500	0,86	0,15	25	312	0,84	10,78
0,1	5000	0,81	0,16	25	625	0,77	2,21
0,1	10000	0,98	75,38	25	1250	0,81	4,91
0,1	20000	0,90	0,95	25	2500	0,73	1,25
0,39	312	1	2.92E+23	25	5000	0,77	2,27
0,39	625	0,88	0,56	25	10000	0,70	0,94
0,39	1250	0,97	97,25	25	20000	0,73	1,58
0,39	2500	0,81	0,15	100	312	0,52	0,22
0,39	5000	0,95	8,59	100	625	0,51	0,19
0,39	10000	0,97	83,90	100	1250	0,52	0,24
0,39	20000	0,84	0,75	100	2500	0,50	0,20
1,56	312	1	1,17E+24	100	5000	0,43	0,13
1,56	625	0,95	43,61	100	10000	0,48	0,29
1,56	1250	0,90	4,18	100	20000	0,45	0,39
1,56	2500	0,78	0,25				

Клеточная линия: TMD8.

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_A442.

Ссылка: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006).

ADCx19 (нМ)	Леналидомид (нМ)	Fa	ДИ	ADCx19 (нМ)	Леналидомид (нМ)	Fa	ДИ
0,02	312	0,85	3,13	1,56	312	0,80	1,84
0,02	625	0,75	2,16	1,56	625	0,69	1,38
0,02	1250	0,68	2,44	1,56	1250	0,63	1,73
0,02	2500	0,61	2,92	1,56	2500	0,54	1,91
0,02	5000	0,53	3,46	1,56	5000	0,45	2,08
0,02	10000	0,41	3,01	1,56	10000	0,37	2,30
0,02	20000	0,22	1,39	1,56	20000	0,18	0,90
0,1	312	0,83	2,66	6,25	312	0,47	0,28
0,1	625	0,74	2,05	6,25	625	0,42	0,32
0,1	1250	0,68	2,49	6,25	1250	0,39	0,45
0,1	2500	0,59	2,69	6,25	2500	0,32	0,50
0,1	5000	0,51	3,05	6,25	5000	0,29	0,71
0,1	10000	0,41	3,02	6,25	10000	0,20	0,66
0,1	20000	0,21	1,23	6,25	20000	0,11	0,39
0,39	312	0,82	2,36	25	312	0,21	0,38
0,39	625	0,78	2,92	25	625	0,19	0,37
0,39	1250	0,67	2,36	25	1250	0,16	0,35
0,39	2500	0,59	2,55	25	2500	0,13	0,35
0,39	5000	0,49	2,72	25	5000	0,10	0,34
0,39	10000	0,40	2,78	25	10000	0,10	0,39
0,39	20000	0,20	1,09	25	20000	0,04	0,26

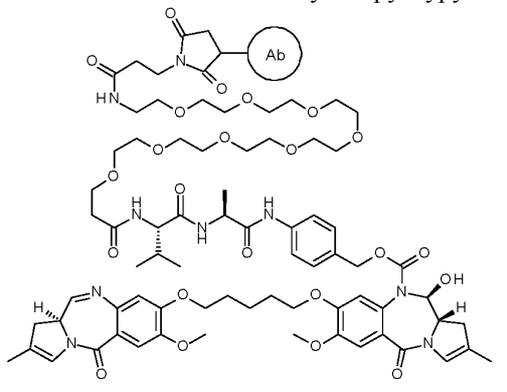
Заключение.

Сильная противолимфомная активность одного агента ADCx19 *in vitro* коррелирует с его целевой экспрессией и поддерживает текущие клинические исследования рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ. Данные о новой комбинации иделалисиба и копанлисиба указывают на правдоподобный клинический синергизм.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества анти-CD19 ADC и ингибитора PI3K;

причем указанный анти-CD19 ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело, которое связывается с CD19.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что анти-CD19 ADC включает антитело, имеющее:

(i) домен VH, имеющий последовательность согласно любой из SEQ ID NO. 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и домен VL, имеющий последовательность согласно любой из SEQ ID NO. 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

(ii) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 1, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 7;

(iii) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 2, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 8;

(iv) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 3, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 9;

(v) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 4, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 10;

(vi) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 5, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 11; или

(vii) домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 6, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 12.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что анти-CD19 ADC представляет собой ADCT-402.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором лечение включает введение анти-CD19 ADC до ингибитора PI3K или одновременно с ингибитором PI3K, или после ингибитора PI3K.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум:

(i) имеет рак или было определено, что он имеет рак;

(ii) имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD19, или имеет опухоль-ассоциированные CD19+ неопухольевые клетки, такие как инфильтрирующие CD19+ клетки;

(iii) получает лечение ингибитором PI3K; или

(iv) получал лечение ингибитором PI3K; и/или

(v) невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению ингибитором PI3K.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что рак:

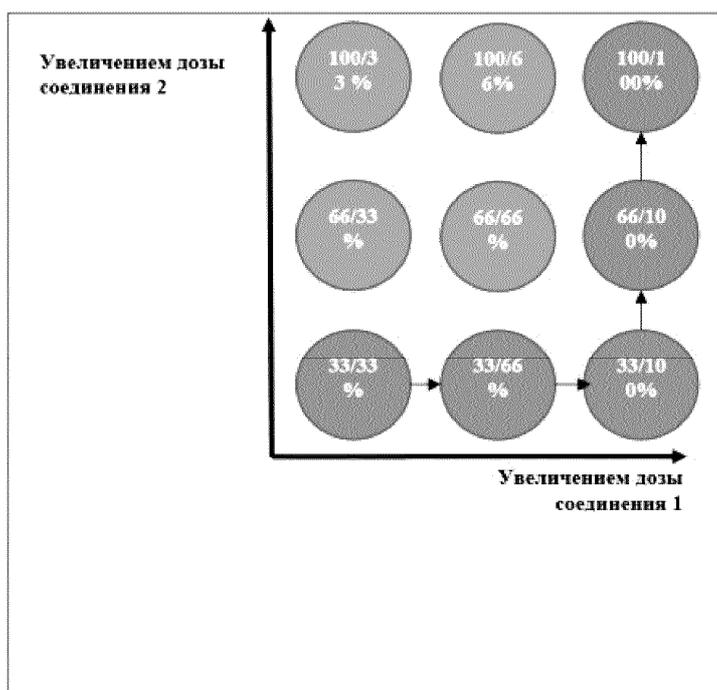
(i) выбран из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (ВЛКМЗ), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ-В) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такие как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ); или

(ii) представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ); необязательно при этом ДВКЛ является рецидивирующей или рефрактерной.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб или воксталисиб.

8. Способ по п.7, в котором ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб.

9. Способ по п.7, в котором ингибитор PI3K представляет собой копанлисиб.



Фиг. 1

Перечень последовательностейSEQ ID NO: 1 (RB4v1.0 VH):

QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWKQRPQGQLEWIGEIDPSDSYTNYNQNFQKAK
 LTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVTVS

SEQ ID NO: 2 (RB4v1.2 VH):

QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWKQAPQGQLEWIGEIDPSDSYTNYNQNFQKAK
 LTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVTVS

SEQ ID NO: 3 (B43 VH):

QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGQLEWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKAT
 LTADESSSTAYMQLSSLRSEDSAVYSCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVT

SEQ ID NO: 4 (HD37 VH):

QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGQLEWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKA
 LTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTSVTVS

SEQ ID NO: 5 (4G7 VH):

EVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWKQKPGQLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKAT
 LTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGTTLTVS

SEQ ID NO: 6 (FMC63 VH):

EVKLQESGPELVAPQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPKQLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKD
 NSKSQVFLKMNSLQTDATAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVS

SEQ ID NO.7 (RB4v1.0 VK):

EIVLTQSPAIMSASPERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTSYS
 LTISSEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGTKLEIK

Фиг. 1А

SEQ ID NO: 8 (RB4v1.2 VK):

EIVLTQSPAIMASPGERVMTMTCASASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYS
LTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIK

SEQ ID NO: 9 (B43 VK):

ELVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGT
DFTLNHPVEKVDAATYHCQOSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO: 10 (HD37 VK):

DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGT
DFTLNHPVEKVDAATYHCQOSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO: 11 (4G7 VK):

DIVMTQAAPSIPVTPGESVVISCRSSKLLNSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSG
TAFTLRISRVEAEDVG VYYCMQHLEYPFTFGAGTKLELK

SEQ ID NO: 12 (FMC63 VK):

DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS
LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT

SEQ ID NO: 13 (RB4v1.2-HC):

QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWKQAPGQGLEWIGIDPSDSTNYNQNFQGKAK
LTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 14 (RB4v1.2-LC):

EIVLTQSPAIMASPGERVMTMTCASASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYS
LTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 1B



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
