

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490023** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.04.19

(51) Int. Cl. **A61K 47/68 (2017.01)**
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.27

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

(31) **2109373.7; 2109375.2; 2109377.8**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.06.29**

Ван Беркел Патрисиус Хендрикус

(33) **GB**

Корнелис, Заммарчи Франческа (GB)

(86) **PCT/EP2022/067603**

(87) **WO 2023/274974 2023.01.05**

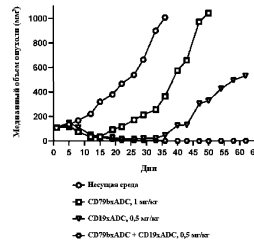
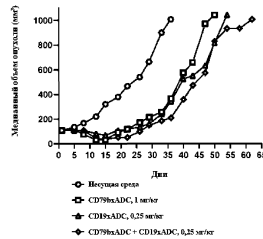
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Нилова М.И. (RU)

**АДС ТЕРАПЬЮТИКС СА (CH);
МЕДИММЬОН ЛИМИТЕД (GB)**

(57) Настоящее изобретение относится к комбинациям конъюгатов "антитело к CD19-лекарственный препарат" и конъюгатов, содержащих антитело к CD79b, и их применению в терапии, например при лечении пролиферативных нарушений.



202490023

A1

A1

202490023

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Предшествующие заявки

5 Данная заявка испрашивает приоритет по заявкам Соединенного Королевства с номерами GB2109373.7, поданной 29 июня 2021 г.; GB2109375.2, поданной 29 июня 2021 г.; и GB2109377.8, поданной 29 июня 2021 г. Приоритетные заявки включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для любых и всех целей, как если бы они были полностью изложены в данном документе.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии для лечения патологических состояний, таких как рак. В частности, настоящее изобретение относится к вариантам комбинированной терапии, включающим лечение конъюгатом антитела к CD19 с лекарственным препаратом (ADC, содержащим антитело к CD19) и средством, 15 содержащим антитело к CD79b.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Терапия антителами

Терапия антителами была разработана для целенаправленного лечения субъектов, 20 имеющих рак, иммунологические и ангиогенные нарушения. Применение конъюгатов «антитело-лекарственный препарат» (ADC), то есть иммуноконъюгатов, для местной доставки цитотоксических или цитостатических средств, то есть лекарственных препаратов для уничтожения или ингибирования опухолевых клеток при лечении рака, нацелено на доставку лекарственного компонента к опухолям и внутриклеточное накопление при этом, 25 в то время как системное введение этих неконъюгированных лекарственных препаратов может привести к неприемлемым уровням токсичности для нормальных клеток

CD19

CD19 представляет собой мембранный рецептор массой 95 кДа, который экспрессируется на ранних стадиях дифференцировки В-клеток и продолжает экспрессироваться до тех пор, 30 пока В-клетки не начнут терминальную дифференцировку. Внеклеточный домен CD19 содержит два домена, подобных иммуноглобулину (IG) C2-типа, разделенных меньшим потенциально дисульфидно-связанным доменом. Цитоплазматический домен CD19 уникален по своей структуре, но высококонсервативен для человека, мыши и морской свинки. CD19 является частью белкового комплекса, обнаруживаемого на клеточной 35 поверхности В-лимфоцитов. Белковый комплекс включает CD19, CD21 (рецептор

комплемента, тип 2), CD81 (TAPA-1) и CD225 (Leu-13).

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 С (PLC) с помощью различных механизмов. Перекрестное связывание CD19 и рецепторов В-клеток снижает количество молекул IgM, необходимых для активации PLC. CD19 также действует как специализированный адаптерный белок для амплификации киназ семейства Агс.

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

Применение в терапевтических целях ADC CD19

Была установлена эффективность конъюгата «антитело-лекарственный препарат», содержащий антитело к CD19 (ADC, содержащий антитело к CD19), в лечении, например, рака – см., например, WO2014/057117 и WO2016/166298.

Продолжаются исследования, направленные на дальнейшее улучшение эффективности, переносимости и клинического использования ADC, содержащий антитело к CD19. С этой целью авторы настоящего изобретения определили клинически выгодные комбинированные способы лечения, при которых ADC, содержащий антитело к CD19, вводят в комбинации по меньшей мере с одним средством, содержащим антитело к CD79b.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы данного изобретения установили, что введение индивидууму комбинации ADC, содержащий антитело к CD19, и средства, содержащего антитело к CD79b, приводит к неожиданным клиническим преимуществам. Авторы настоящего изобретения дополнительно определили, что введение ADC, содержащего антитело к CD19, индивидууму, который либо проходил лечение, либо проходит лечение средством, содержащим антитело к CD79b, приводит к синергетическому увеличению эффективности

лечения.

Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения предлагается способ выбора индивидуума, подходящего для лечения ADC, содержащего антитело к CD19, при этом индивидуума выбирают для лечения с помощью ADC, содержащий антитело к CD19, если индивидуум получал лечение или получает лечение средством, содержащим антитело к CD79b. Индивидуум может быть выбран для лечения, если он рефрактерный к лечению или дополнительному лечению средством, содержащим антитело к CD79b.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения нарушения у индивидуума, при этом указанный способ включает выбор индивидуума, подходящего для лечения посредством способа по первому аспекту, а затем введение указанному индивидууму эффективного количества ADC, содержащий антитело к CD19. Способ лечения может дополнительно включать введение средства, содержащего антитело к CD79b в комбинации с ADC, содержащий антитело к CD19.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения нарушения у индивидуума, при этом указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ADC, содержащий антитело к CD19, и средства, содержащего антитело к CD79b. Индивидуум может быть выбран для лечения в соответствии со способом по первому аспекту.

Указанное нарушение может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой лонкастуксимаб теизрин.

35

ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой ADCx19, описанный в данном документе.

средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин.

5

Индивидуум может представлять собой человека. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как CD19+ инфильтрирующие В-клетки.

10

ADC, содержащий антитело к CD19, в описанных способах можно вводить перед средством, содержащим антитело к CD79b, одновременно со средством, содержащим антитело к CD79b или после средства, содержащего антитело к CD79b. Описанные способы могут включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического средства.

15

В другом аспекте данного описания предложен ADC, содержащий антитело к CD19, или композиция, содержащая ADC, содержащий антитело к CD19, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

20

В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются средство, содержащее антитело к CD79b или композиция, содержащая средство, содержащее антитело к CD79b, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

25

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предлагается применение ADC, содержащего антитело к CD19, или средства, содержащего антитело к CD79b при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у индивидуума, при этом указанное лечение включает способ лечения, как описано в данном документе.

30

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается первая композиция, содержащая ADC, содержащее антитело к CD19, для применения в способе лечения нарушения у индивидуума, при этом указанное лечение включает введение первой композиции в комбинации со второй композицией, содержащей средство, содержащее антитело к CD79b.

35

В этом аспекте также предлагается первая композиция, содержащая средство, содержащее антитело к CD79b, для применения в способе лечения нарушения у индивидуума, при этом указанное лечение включает введение первой композиции в комбинации со второй композицией, содержащей ADC, содержащий антитело к CD19.

5

Указанное нарушение может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL),
10 макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL),
15 отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL) или

ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой лонкастуксимаб теизрин.

ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой ADCx19, описанный в
20 данном документе.

средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин.

Индивидуум может представлять собой человека. Индивидуум может иметь рак или было
25 установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как CD19+ инфильтрирующие В-клетки.

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

35 В дополнительном аспекте настоящего изобретения предлагается применение ADC,

5 содержащего антитело к CD19, при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у индивидуума, при этом указанное лекарственное средство включает ADC, содержащее антитело к CD19, и при этом указанное лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей средство, содержащее антитело к CD79b.

10 В этом аспекте также предлагается применение средства, содержащего антитело к CD79b при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у индивидуума, при этом лекарственное средство включает средство, содержащее антитело к CD79b, и при этом указанное лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей ADC, содержащее антитело к CD19.

15 Указанное нарушение может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL),
20 например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

25 ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой лонкастуксимаб тезилин.

ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой ADCx19, описанный в данном документе.

30 средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин.

Индивидуум может представлять собой человека. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как CD19+ инфильтрирующие В-клетки.

35

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

5

В описании также предлагается набор, содержащий:

10 первое лекарственное средство, содержащее ADC, содержащий антитело к CD19;
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 средство, содержащее антитело к CD79b.

В описании также предлагается набор, содержащий:

15 первое лекарственное средство, содержащее ADC, содержащий антитело к CD19;
второе лекарственное средство, содержащее средство, содержащее антитело к CD79b; и, необязательно,
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства индивидууму в комбинации со вторым лекарственным средством для лечения нарушения.

20

В этом аспекте также предлагается набор, содержащий лекарственное средство, содержащее ADC, содержащий антитело к CD19, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению лекарственного средства индивидууму в комбинации с композицией, содержащей средство, содержащее антитело к CD79b, для лечения

25 нарушения.

25

Кроме того, в этом аспекте предлагается набор, содержащий лекарственное средство, содержащее антитело к CD79b, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению лекарственного средства индивидууму в комбинации с композицией, содержащей ADC, содержащий антитело к CD19, для лечения нарушения.

30

Указанное нарушение может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL),

35

макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL),
5 например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой лонкастуксимаб тезирин.

10 ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой ADCx19, описанный в данном документе.

средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин.

15 Индивидуум может представлять собой человека. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как CD19+ инфильтрирующие В-клетки.

20 Лекарственное средство или композиция, содержащая ADC, содержащий антитело к CD19, может быть введена перед лекарственным средством или композицией, содержащей средство, содержащее антитело к CD79b, одновременно с лекарственным средством или композицией, содержащей средство, содержащее антитело к CD79b, или после лекарственного средства или композиции, содержащей средство, содержащее антитело к
25 CD79b. Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического средства.

30 В еще одном аспекте настоящего изобретения предлагается композиция, содержащая ADC, содержащий антитело к CD19, и средство, содержащее антитело к CD79b, а также применение такой композиции в описанных в данном документе способах.

В этом аспекте настоящего изобретения также предлагается способ лечения нарушения у
35 индивидуума, при этом указанный способ включает введение индивидууму эффективного

количества композиции, содержащей ADC, содержащий антитело к CD19, и средство, содержащее антитело к CD79b.

5 В этом аспекте настоящего изобретения также предлагается композиция, содержащая ADC, содержащий антитело к CD19, и средство, содержащее антитело к CD79b, для применения в способе лечения нарушения у индивидуума.

10 В этом аспекте настоящего изобретения также предлагается применение композиции, содержащей ADC, содержащий антитело к CD19, и средство, содержащее антитело к CD79b, при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у индивидуума.

15 В этом аспекте настоящего изобретения также предлагается набор, содержащий композицию, содержащую ADC, содержащий антитело к CD19, и средство, содержащее антитело к CD79b, и набор инструкций по введению лекарственного средства индивидууму для лечения нарушения.

20 Указанное нарушение может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL),
25 например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

30 ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой ADCX19 как описано в данном документе.

Средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин.

35 Индивидуум может представлять собой человека. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD19+ рак или CD19+ ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как

CD19+ инфильтрирующие В-клетки.

Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического средства.

5

Настоящее изобретение также относится в более общем плане к комбинации конъюгата «антитело-лекарственный препарат», которое содержит димер PBD в качестве активной нагрузки (такой как PBD, описанные в настоящем документе), и конъюгата «антитело-лекарственный препарат», которое содержит монометил ауристатин E в качестве активной части, а также относится к описанным в данном документе терапевтическим способам, которые включают введение комбинации двух конъюгатов «антитело-лекарственный препарат». Антитела для каждого из отдельных средств выбирают для связывания с различной целевой молекулой. Одним из примеров конъюгата «антитело-лекарственный препарат», содержащего монометилауристатин E, является антитело, нацеленное на средство, содержащее антитело к CD79b. Примерами конъюгатов «антитело-лекарственный препарат», которые содержат димер PBD, являются те, которые нацелены на CD19, как описано выше, а также те, которые нацелены на CD25 или CD22, как описано ниже.

20 Соответственно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предлагается комбинация (i) конъюгата «антитело-лекарственный препарат», который содержит димер PBD; и (ii) конъюгата «антитело-лекарственный препарат», который содержит монометил ауристатин E, при этом антитело (i) связывается с целевой молекулой, отличной от целевой молекулой, с которой связывается антитело (ii) (например, с другой молекулой клеточной поверхности, такой как белки, рецепторы и т.п.).

В родственном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения индивидуума, страдающего пролиферативным нарушением, путем введения индивидууму комбинации (i) конъюгата «антитело-лекарственный препарат», который содержит димер PBD; и (ii) конъюгата «антитело-лекарственный препарат», который содержит монометил ауристатин E, при этом антитело (i) связывается с целевой молекулой, отличной от целевой молекулой, с которой связывается антитело (ii) (например, с другой молекулой клеточной поверхности, такой как белки, рецепторы и т.п.). Такое введение может осуществляться одновременно или отдельно.

35

5 Специалисту в данной области техники будет понятно, что дополнительные варианты осуществления, подробно описанные ниже для ADC, содержащий антитело к CD19, и ADC, содержащий антитело к CD79b, такие как выбор PBD, нарушений, подлежащих лечению, отбор пациентов и введение, могут применяться *mutatis mutandis* по отношению к ADC по п. (i) и (ii), которые связываются с разными мишенями. Конкретными примерами других мишеней являются CD25 и CD22, которые более подробно описаны ниже.

CD25

10 Трансмембранный белок CD25 I типа присутствует на активированных Т- и В-клетках, некоторых тимоцитах, миелоидных клетках-предшественниках и олигодендроцитах. На активированных Т-клетках он образует гетеродимеры с бета- и гамма-субъединицами (CD122 и CD132), таким образом, составляя рецептор с высокой аффинностью с IL-2. Этот лиганд представляет собой фактор выживания для активированных Т-клеток, поскольку удаление IL-2. приводит к немедленной гибели этих клеток.

15 В случае В-клеток CD25 физиологически экспрессируется на ранних стадиях развития поздних про-В- и пре-В-клеток. Таким образом, злокачественные новообразования, возникающие на этой стадии дифференцировки В-клеток, также могут экспрессировать CD25. Поражения тучных клеток также положительны для CD25, который, таким образом, считается ключевым диагностическим критерием для определения системного мастоцитоза. Сообщается, что в лимфомах Ходжкина CD25 не экспрессируется в клетках Ходжкина/Рида-Штернберга при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (NLPHL), тогда как тот же тип клеток экспрессирует CD25 на различных уровнях в смешанно-клеточном типе классической лимфоме Ходжкина. Сообщается, что 20 общие уровни экспрессии ниже, чем в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL), что может привести к проблемам с демонстрацией CD25 опухолевых клеток в этих случаях (Levi et al., Merz et al, 1995).

30 Экспрессия целевого антигена также была зарегистрирована для нескольких для нескольких подтипов неходжкинских лимфом, происходящих из В- и Т-клеток, например, для В-клеточного хронического лимфатического лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы/хронического лимфоцитарного лейкоза, а также для Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и анапластической крупноклеточной лимфомы.

35

CD25 может быть локализован на мембране, с некоторой экспрессией, наблюдаемой в цитоплазме. Растворимый CD25 также можно наблюдать вне клеток, например, в сыворотке.

Применение ADC, содержащий антитело к CD25, в терапевтических целях

- 5 Установлена эффективность конъюгата «антитело-лекарственный препарат», содержащего антитело к CD25 (в данном документе именуемое ADC, содержащий антитело к CD25), при лечении, например, рака – см., например, публикации WO2014/057119, WO2016/083468, WO2016/166341 и WO2019/224275.
- 10 Продолжаются исследования, направленные на дальнейшее улучшение эффективности, переносимости и клинического применения ADC, содержащий антитело к CD25,. С этой целью авторы настоящего изобретения определили клинически выгодные комбинированные способы лечения, при которых ADC, содержащий антитело к CD25, вводят в комбинации по меньшей мере с одним средством, содержащим антитело к CD79b.
- 15 Таким образом, в других аспектах настоящего изобретения вместо ADC, содержащий антитело к CD19, в комбинации со средством, содержащим, антитело к CD76b применяют ADC, содержащий CD25 в комбинации с средством, содержащим антитело к CD79b. Поэтому все ссылки на «ADC, содержащий антитело к CD19» в приведенных выше вариантах осуществления могут быть заменены в дополнительных вариантах на «ADC, содержащий антитело к CD25».
- 20

CD22

- CD22 представляет собой трансмембранный сиалогликопротеин I типа массой 135 кДа из суперсемейства иммуноглобулинов (Ig). Экспрессия CD22 специфична для В-клеток и регулируется в процессе развития, поэтому экспрессия ограничена в про-В- и пре-В-клетках. По мере созревания В-клеток экспрессия увеличивается, и локализация CD22 смещается к поверхности клетки. CD22 сильно экспрессируется на фолликулярных, мантийных В-клетках и В-клетках маргинальной зоны, но слабо представлен в зародышевых В-клетках. CD22 представляет собой ингибирующий корцептор, который подавляет передачу сигналов В-клеточного рецептора (BCR), устанавливая порог передачи
- 25
- 30 сигнала, который предотвращает чрезмерную стимуляцию В-клеток.

- Антитела против CD22, такие как эспратузумаб (hLL2), применялись для лечения различных видов рака и аутоиммунных заболеваний, включая, помимо прочего, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинскую лимфому,
- 35 фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому,

мантийноклеточную лимфому, системную красную волчанку и первичный синдром Шегрена. В настоящее время продолжается клиническое исследование III фазы эпратузумаба при системной красной волчанке (см., например, ClinicalTrials.gov, «Исследование эпратузумаба по сравнению с плацебо у субъектов с умеренной и тяжелой 5 общей системной красной волчанкой (EMBODY 1)»). Поскольку CD22 регулирует функции и выживаемость В-клеток, он является важным звеном модуляции гуморального иммунитета и пролиферации В-клеточных лимфом, а также мишенью для терапевтических антител при раке и аутоиммунных заболеваниях.

Применение ADC, содержащий антитело к CD22 в терапевтических целях

10 Установлена эффективность конъюгата «антитело-лекарственный препарат», содержащего антитело к CD22 (ADC, содержащий антитело к CD22), в лечении, например, рака – см., например, WO2014/057122 и WO2016/166307, или как описано в публикации Kantarjian *et al.*, (2016, New Eng J Med).

15 Продолжаются исследования, направленные на дальнейшее улучшение эффективности, переносимости и клинического применения ADC, содержащий антитело к CD22. С этой целью авторы настоящего изобретения определили клинически выгодные комбинированные способы лечения, при которых ADC, содержащий антитело к CD22, вводят в комбинации по меньшей мере с одним средством, содержащим антитело к CD79b.

20 Таким образом, в других аспектах настоящего изобретения вместо ADC, содержащий антитело к CD19, в комбинации с средством, содержащим антитело к CD79b применяют ADC, содержащий антитело к CD22 в комбинации с средством, содержащим антитело к CD79b. Поэтому все ссылки на «ADC, содержащий антитело к CD19» в приведенных выше 25 вариантах осуществления могут быть заменены в дополнительных вариантах на «ADC, содержащий антитело к CD22».

30 **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Конъюгаты «антитело-лекарственный препарат» (ADC)

Настоящее изобретение относится к улучшенной эффективности комбинаций ADC и средства, содержащего антитело к CD79b.

35

ADC может доставлять лекарственный препарат 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 лекарственный препарат в целевом месте. Лекарственный препарат может представлять собой соединение, выбранное из RelA, RelB, RelC, RelD или RelE. Таким образом, конъюгат можно применять для селективной доставки соединения RelA, RelB, Rel C, RelD или RelE в целевое место.

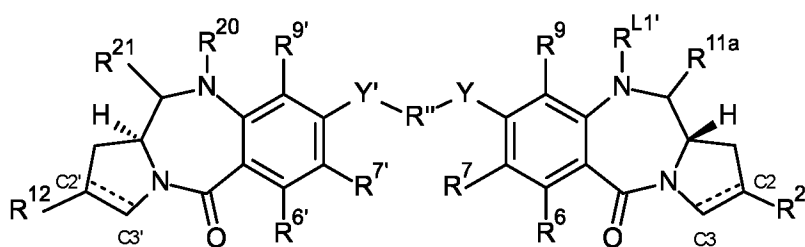
Линкер может быть расщеплен ферментом, присутствующим в целевом месте.

Настоящее изобретение, в частности, относится к лечению с помощью ADC, содержащий антитело к CD19, описанного в WO2014/057117 и как описано в данном документе.

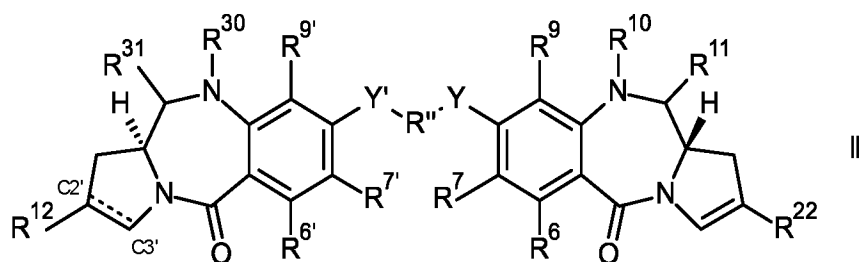
ADC, содержащий антитело к CD19

В контексте данного документа термины «ADC, содержащий антитело к CD19» и «ADC, содержащий CD19» относятся к ADC, в котором антительный компонент представляет собой антитело к CD19. Термин «PBD-ADC» относится к ADC, в котором лекарственный компонент представляет собой активную нагрузку пирролобензодиазепином (PBD). В контексте данного документа термин «CD19-ADC» относится к ADC, в котором антительный компонент представляет собой антитело к CD19, а лекарственный компонент представляет собой активную нагрузку PBD.

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



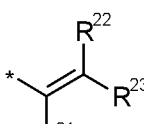
30

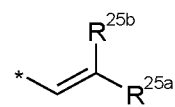


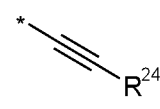
где:

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

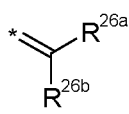
- 5 когда между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:
- (ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;
- (ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;
- 10 (ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

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

- (ie) , при этом 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
- 15

- (if) , где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, при этом фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила и тиофенила;

- 20 когда между C2' и C3' присутствует одинарная связь,

R¹² представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, при этом алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира; или, где один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из

нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

R⁶ и R⁹ независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C₁₋₁₂ алкильной, C₃₋₂₀ гетероциклической и C₅₋₂₀ арильной групп;

R⁷ выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкильную группу, цепь которой может прерываться одним или большим количеством гетероатомов, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил), и/или ароматические кольца, например, бензол или пиридин;

10 Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R^{6'}, R^{7'}, R^{9'} выбраны из тех же групп, что и R⁶, R⁷ и R⁹ 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 C₁₋₄ алкил и SO_zM, где z равно 2 или 3,

15 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R²⁰ и R²¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R²⁰ выбран из H и R^C, где R^C представляет собой блокирующую группу;

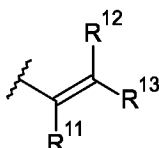
R²¹ выбран из OH, OR^A и SO_zM;

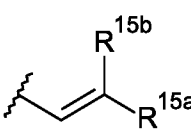
20 когда между C2 и C3 присутствует двойная связь, R² выбран из группы, состоящей из:

(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или большим количеством заместителей, выбранных 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;

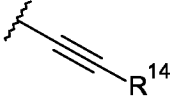
25 (ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id) , при этом каждый из R¹¹, R¹² и R¹³ независимо выбраны из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее количество атомов углерода в R² группе составляет не более чем 5;

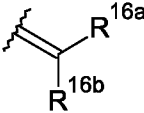
(ie) , при этом один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила,

30

метокси; пиридила и тиофенила; и

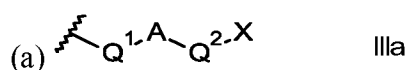
(if)  , где R¹⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, который необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила, и тиофенила;

5 когда между C2 и C3 присутствует одинарная связь,

R² представляет собой  , где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила C₂₋₃ алкенила, при этом алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира или, где один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

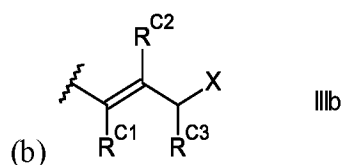
[Формула II]

R²² имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



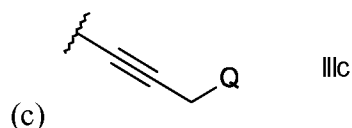
где A представляет собой C₅₋₇ арильную группу и одно из двух

- 15 (i) Q¹ представляет собой одинарную связь, и Q² выбран из одинарной связи и -Z-(CH₂)_n-, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, и n равно от 1 до 3; или
(ii) Q¹ представляет собой -CH=CH-, и Q² представляет собой одинарную связь;



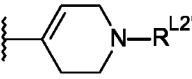
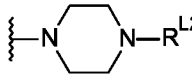
где;

20 R^{C1}, R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C₁₋₂ алкила;



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

X выбран из группы, состоящей из: O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'},

NHNH-R^{L2'}, CONHNH-R^{L2'}, , , NR^NR^{L2'}, где R^N выбран из

25 группы, состоящей из H и C₁₋₄ алкила;

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

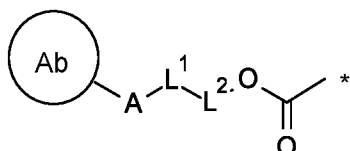
R^{10} и R^{11} либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

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

5 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 .

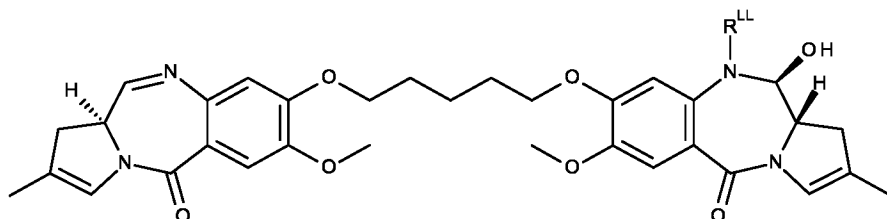
В некоторых вариантах осуществления $L-R^{L1'}$ или $L-R^{L2'}$ представляет собой группу:



10 где звездочкой обозначена точка 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 $-OC(=O)-$ образует саморасщепляющийся линкер.

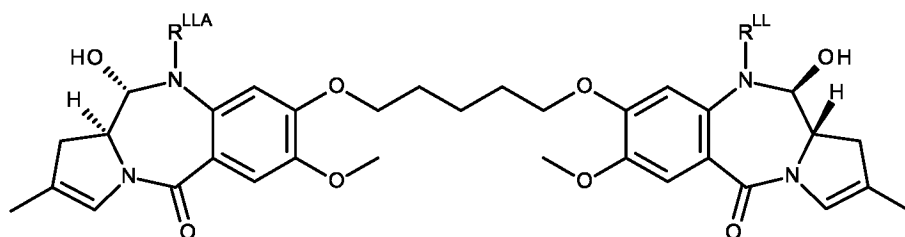
15 В некоторых из этих вариантов осуществления L^1 расщепляется ферментом.

В одном варианте осуществления PBD описан формулой (III):



где R^{LL} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab).

В другом варианте осуществления PBD описан формулой (IV):

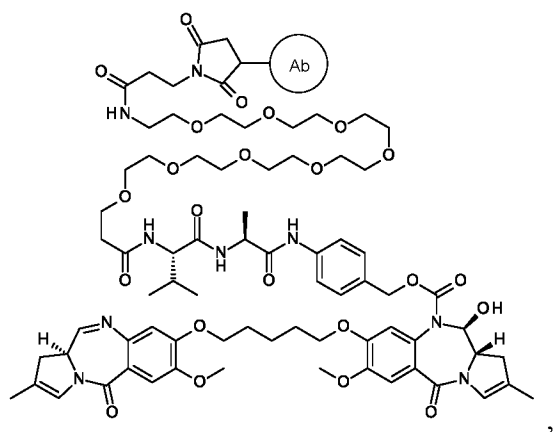


20 где R^{LL} представляет собой линкер для соединения с и R^{LLA} представляет собой линкер для

соединения с Ab или кэпирующей группой R^C.

Ранее было показано, что такие ADC применимы при лечении рака, экспрессирующего CD19 (см., например, публикации WO2014/057117, WO2018/193105 и WO2018/229222, которые во всей своей полноте включены в данный документ посредством ссылки).

5 Термин «ADC, содержащий антитело к CD19» может включать любой вариант осуществления, описанный в публикации WO2014/057117. В частности, в предпочтительных вариантах осуществления ADC имеет химическую структуру:



10 где Ab представляет собой антитело к CD19, а DAR равно 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 содержать домен VL, имеющий последовательность согласно любой из SEQ ID NO. 7, 8, 9, 10, 11 или 12.

15 В некоторых аспектах антительный компонент ADC, содержащий антитело к CD19, представляет собой антитело, содержащее: домены VH и VL, соответственно, имеющие последовательности: SEQ ID NO. 1 и SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 2 и SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 3 и SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 4 и SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 5 и SEQ ID NO. 11 или
20 SEQ ID NO. 6 и SEQ ID NO. 12.

В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах
25 осуществления настоящего изобретения антитело имеет домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 8.

В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO:

5 2; и

домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 8.

10 CDR переменных доменов антител, описанных в данном документе, можно идентифицировать любым подходящим способом, известным в данной области техники, например, с помощью любой подходящей схемы нумерации антител. CDR могут быть идентифицированы с помощью любой схемы нумерации Kabat (Kabat et al., U.S. Department of Health and Human Services, 1991), схемы нумерации Chothia (Chothia C, Lesk A M. J Mol Biol. (1987) 196: 901-17) или схемы нумерации IMGT (Giudicelli V, et al. Nucleic Acids Res. (1997) 25:206-11; Lefranc MP. Immunol Today (1997) 18:509). Специалисту будет понятно, что эти разные системы мечения CDR могут давать несколько разные результаты, но в каждом случае специалист может легко идентифицировать CDR.

20 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, 25 причем домен VH имеет последовательность SEQ ID NO. 2 и домен VL имеет последовательность SEQ ID NO. 8.

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

30

В некоторых 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.

35 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.

5 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.

10 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 гуманизированную, деиммунизированную версию антитела или версию антитела с измененной поверхностью, описанного в данном документе.

15 Наиболее предпочтительным ADC, содержащий антитело к CD19, для применения с аспектами данного описания является ADCx19, как описано в данном документе ниже.

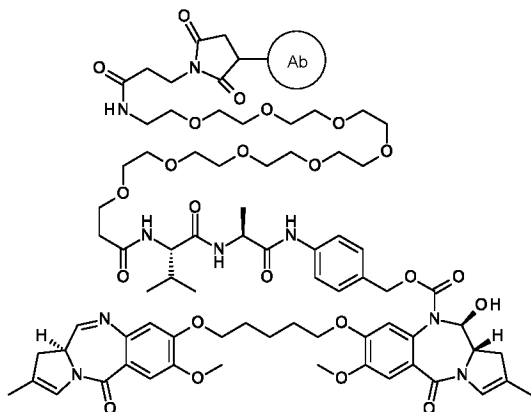
20 Вторым предпочтительным ADC, содержащий антитело к CD19, для применения с аспектами данного описания является ADCT-402.

ADCx19

ADCx19 представляет собой конъюгат «антитело-лекарственный препарат», состоящий из гуманизированного антитела против человеческого CD19, присоединенного к активной нагрузке пирролобензодиазепином (PBD) через расщепляемый линкер. Механизм действия ADCx19 зависит от связывания CD19. Антитело, специфическое к CD19, нацеливает конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (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 эксцизионной репарации нуклеотидов, обеспечивая более длительный эффективный период (Hartley 2011).

35

Он имеет следующую 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 препарата к антителу) 2 +/- 0,5, например, +/- 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 (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 02:30 PM). 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 BSA при измерении в физиологических условиях. Антитела по настоящему изобретению могут связывать CD19 с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может связывать CD19 с K_D , равным или меньшим около 10^{-6} М, например, равным или меньшим одного из 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 AM. 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 AM. В некоторых вариантах осуществления полипептид CD19 соответствует номеру доступа в Uniprot/Swiss-Prot P15391.

Настоящее изобретение также относится в более общем плане к комбинации конъюгата

«антитело-лекарственный препарат», которая содержит димер PBD в качестве активной нагрузки (такой как PBD, описанные в настоящем документе), и конъюгата «антитело-лекарственный препарат», которое содержит монометил ауристатин Е в качестве активной нагрузки, а также относится к описанным в данном документе терапевтическим способам, которые включают введение комбинации двух конъюгатов «антитело-лекарственный препарат». Антитела для каждого из отдельных средств выбирают для связывания с различной целевой молекулой.

Одним из примеров конъюгата «антитело-лекарственный препарат», содержащего монометилауристатин Е, является антитело, нацеленное на средство, содержащее антитело к CD79b.

Примерами конъюгатов «антитело-лекарственный препарат», которые содержат димер PBD, являются те, которые нацелены на CD19, как описано выше, а также те, которые нацелены на CD25 или CD22, как описано ниже.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что дополнительные варианты осуществления, подробно описанные по всему тексту для ADC, содержащий антитело к CD19, и антитело к CD79b, такие как выбор PBD, нарушений, подлежащих лечению, отбор пациентов и введение, могут применяться *mutatis mutandis* по отношению к другим ADC, описанным в данном документе, которые связываются с разными мишенями. Конкретными примерами других мишеней являются CD25 и CD22, которые более подробно описаны ниже.

25 **ADC, содержащий антитело к CD25**

Настоящее изобретение также относится к лечению с помощью ADC, содержащий антитело к CD25, описанного в публикации WO2014/057119 и как описано в данном документе.

В контексте данного документа термины «ADC, содержащий антитело к CD25» и «CD25-ADC» относятся к ADC, в котором антительный компонент представляет собой антитело к CD25. Термин «PBD-ADC» относится к ADC, в котором лекарственный компонент представляет собой активную нагрузку пирролобензодиазепином (PBD). В контексте данного документа термин «CD25-ADC» относится к ADC, в котором антительный компонент представляет собой антитело к CD25, а лекарственный компонент представляет собой активную нагрузку PBD. Компонент ADC является таким, как определено выше для

ADC, содержащий антитело к CD19.

В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 25.

10 В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 25; и домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 26.

Антитело может содержать домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 29.

В некоторых аспектах антительный компонент ADC, содержащий антитело к CD25, представляет собой антитело, содержащее: домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 27, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 25.

Антитело может дополнительно содержать домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 30, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 31 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления антитело дополнительно содержит домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 26.

35 В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, причем

домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO: 25, спаренные с SEQ ID NO: 26.

Домен(-ы) VH и VL могут спариваться с образованием антигенсвязывающего сайта антитела, который связывает CD25.

5

В предпочтительных вариантах осуществления антитело представляет собой интактное антитело, содержащее домен VH и домен VL, при этом домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO: 25 и SEQ ID NO: 26.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело AB12, описанное в WO 2004/045512 (Genmab A/S).

15

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 гуманизированную, деиммунизированную версию антитела или версию антитела с измененной поверхностью, описанного в данном документе.

20

Наиболее предпочтительным ADC, содержащий антитело к CD25, для применения с аспектами данного описания является ADCX25, как описано в данном документе ниже.

25 Вторым предпочтительным ADC, содержащий антитело к CD25, для применения с аспектами данного описания является камиданлумаб тецирин.

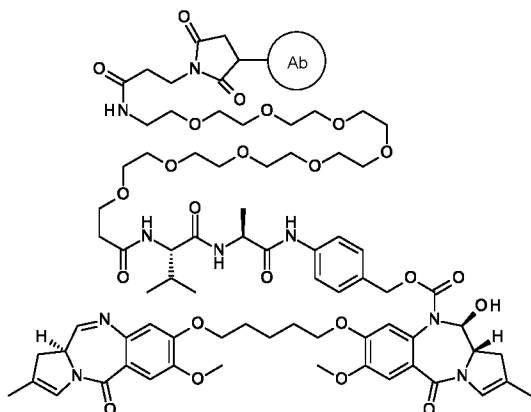
ADCx25

ADCx25 представляет собой конъюгат «антитело-лекарственный препарат», состоящий из человеческого антитела против человеческого CD25, присоединенного к активной нагрузке пирролобензодиазепином (PBD) через расщепляемый линкер. Механизм действия ADCX25 зависит от связывания CD25. Антитело, специфическое к CD25, нацеливает конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC) на клетки, экспрессирующие CD25. 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

35

за счет прямого ингибирования РНК-полимеразы или ингибирования взаимодействия связанных факторов транскрипции. Димер РВД образует ковалентные поперечные связи, которые не искажают двойную спираль ДНК и не распознаются факторами эксцизионной репарации нуклеотидов, обеспечивая более длительный эффективный период (Hartley 5 2011).

Он имеет следующую химическую структуру:



10 Ab представляет собой антитело АВ12 (полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, К с последовательностями VH и VL SEQ ID NO: 25 и SEQ ID NO: 26, соответственно, также известное как HuMax-TAC). Он синтезируется, как описано в WO 2014/057119 (Conj AB12-E), и, как правило, имеет DAR (соотношение лекарственного препарата к антителу) 2,0 +/- 0,3.

15 Связывание CD25

В контексте данного документа термин «связывает CD25» означает, что антитело связывает CD25 с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 02:30 PM). В некоторых вариантах 20 осуществления антитело связывает CD25 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 BSA при измерении в физиологических условиях. Антитела согласно описанию могут связывать CD25 с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может связывать CD25 с K_D , равным или 25 меньшим около 10^{-6} М, например, равным или меньшим одного из 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 CD25 соответствует номеру доступа в

Genbank NP_000408, версия № NP_000408.1 GI: 4557667, дата обновления записи: 09 сентября 2012 г., 16:59. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CD25, соответствует номеру доступа в Genbank NM_000417, версия № NM_000417.2 GI: 269973860, дата обновления записи: 09 сентября 2012 г., 16:59.

5 В некоторых вариантах осуществления полипептид CD25 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot P01589.

ADC, содержащий антитело к CD22

10 Настоящее изобретение также относится к лечению с помощью ADC, содержащий антитело к CD22, описанного в публикации WO2014/057122 и как описано в данном документе.

В контексте данного документа термины «ADC, содержащий антитело к CD22» и «ADC, содержащий антитело к CD22» относятся к ADC, в котором антительный компонент представляет собой антитело к CD22. Термин «PBD-ADC» относится к ADC, в котором
15 лекарственный компонент представляет собой активную нагрузку пирролобензодиазепином (PBD). В контексте данного документа термин «CD22-ADC» относится к ADC, в котором антительный компонент представляет собой антитело к CD22. а лекарственный компонент представляет собой активную нагрузку PBD. Компонент ADC является таким, как определено выше для ADC, содержащий антитело к CD19.

20 Антительный компонент в ADC, содержащий антитело к CD22.

Антитело может содержать аминокислотную замену межцепочечного остатка цистеина на аминокислоту, которая не является цистеином, при этом конъюгация лекарственного фрагмента с антителом происходит на межцепочечном остатке цистеина.

25 Антитело предпочтительно содержит: (i) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную замену каждого из межцепочечных остатков цистеина HC226 и HC229 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat; (ii) легкую цепь, имеющую аминокислотную замену межцепочечного остатка цистеина κLC214 или λLC213 в соответствии с индексом EU, как
30 указано в Kabat; и (iii) тяжелую цепь, сохраняющую незамещенный межцепочечный цистеин HC220 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat.

Предпочтительно лекарственный фрагмент конъюгирован с незамещенным межцепочечным цистеином HC220. Каждый из межцепочечных цистеиновых остатков HC226 и HC229 может быть заменен валином. Межцепочечные цистеиновые остатки
35 κLC214 или λLC213 могут быть заменены серином.

В некоторых вариантах осуществления антитело из конъюгатов, описанных в данном документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 45, или ее фрагмент, в котором цистеин в положении 105, если он присутствует, 5 заменен аминокислотой, которая не является цистеином. Например, SEQ ID NO. 46 описывает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 45, в которой цистеин в положении 105 заменен остатком серина.

В некоторых вариантах осуществления антитело из конъюгатов, описанных в данном документе, содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 47, или ее фрагмент, в котором цистеин в положении 102, если он присутствует, 10 заменен аминокислотой, которая не является цистеином. Например, SEQ ID NO. 48 описывает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 47, в которой цистеин в положении 102 заменен остатком серина.

15 В некоторых вариантах осуществления антитело содержит:

- (i) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную замену каждого из межцепочечных остатков цистеина HC226 и HC229 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat, необязательно, при этом каждый из HC226 и HC229 заменен на валин;
- 20 (ii) легкую цепь, имеющую аминокислотную замену межцепочечного остатка цистеина κLC214 или λLC213 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat, необязательно, при этом κLC214 или λLC213 заменены на серин;
- (iii) тяжелую цепь, сохраняющую незамещенный межцепочечный цистеин HC220 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat, необязательно, при этом лекарственный 25 фрагмент конъюгирован с цистеином в положении HC220. В этих вариантах осуществления антитело предпочтительно дополнительно содержит домен VH и домен VL, как определено в данном документе ниже. Легкая цепь может содержать аминокислотную последовательность: (i) SEQ ID NO. 45 или ее фрагмент, в котором цистеин в положении 105, если он присутствует, заменен аминокислотой, которая не является цистеином (например, в SEQ ID NO: 46); или SEQ ID NO. 47, или ее фрагмент, в котором цистеин в 30 положении 102, если он присутствует, заменен аминокислотой, которая не является цистеином (например, в SEQ ID NO: 48).

Антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислотную 35 последовательность SEQ ID NO.43, и легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO. 45 или SEQ ID NO. 47;

в которой каждый из цистеинов в положениях 109 и 112 в SEQ ID NO: 43 заменен аминокислотой, которая не является цистеином;

и в которой цистеин в положении 105 в SEQ ID NO: 45 или цистеин в положении 102 в SEQ ID NO: 47 заменен аминокислотой, которая не является цистеином. Предпочтительно лекарственный фрагмент конъюгирован с цистеином в положении 103 последовательности SEQ ID NO.43. В некоторых вариантах осуществления цистеины в положениях 109 и 112 в SEQ ID NO: 43 заменены валином, например, в SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления цистеин в положении 105 в SEQ ID NO: 45 или цистеин в положении 102 в SEQ ID NO: 47 заменен серином, например, в SEQ ID NO: 46 и 48.

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

Домены VH и VL

В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 34.

В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 33; и

домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 34.

Антитело может содержать домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 35, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 36 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37.

В некоторых аспектах антительный компонент в ADC, содержащий антитело к CD22 представляет собой антитело, содержащее: домен VH, содержащий CDR1 VH с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 35, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 36 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 22.

5

Антитело может дополнительно содержать домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 39 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления антитело дополнительно содержит домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 34.

10

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, при этом домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO: 33, спаренные с SEQ ID NO: 34.

15 Домен(-ы) VH и VL могут спариваться с образованием антигенсвязывающего сайта антитела, который связывает CD22.

В некоторых аспектах антительный компонент в ADC, содержащий антитело к CD22 представляет собой антитело, содержащее: домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 33.

20

Антитело может дополнительно содержать домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 34.

25 В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит:

тяжелую цепь, имеющую последовательность согласно SEQ ID NO: 44;

легкую цепь, имеющую последовательность согласно SEQ ID NO: 46;

домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 33; и

30 домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 32.

Предпочтительно лекарственный фрагмент конъюгирован с цистеином в положении 103 последовательности SEQ ID NO.44.

35 В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело епратузамаб,

описанное в публикации WO2014/057122.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность согласно SEQ ID NO. 47, и легкую цепь, имеющую последовательность
5 согласно SEQ ID NO: 48. Предпочтительно лекарственный фрагмент конъюгирован с цистеином в положении 219 последовательности SEQ ID NO.47.

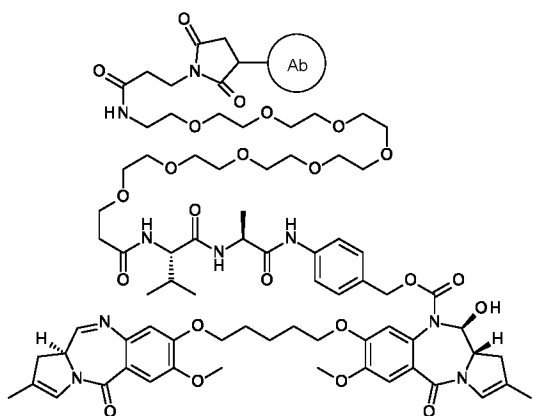
В одном аспекте антитело представляет собой описанное в данном документе антитело, которое было модифицировано (или дополнительно модифицировано), как описано ниже.
10 В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизованную, деиммунизованную версию антитела или версию антитела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

Наиболее предпочтительным ADC, содержащий антитело к CD22 для применения с
15 аспектами данного описания является ADCx22, как описано в данном документе ниже.

ADCx22

ADCx22 представляет собой конъюгат «антитело-лекарственный препарат», состоящий из человеческого антитела против человеческого CD22, присоединенного к активной нагрузке пирролобензодиазепином (PBD) через расщепляемый линкер. Механизм действия ADCX22
20 зависит от связывания CD22. Антитело, специфическое к CD22, нацеливает конъюгат «антитело-лекарственный препарат»(ADC) на клетки, экспрессирующие CD22. 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
25 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 эксцизионной репарации нуклеотидов, обеспечивая более длительный эффективный период.

30 Он имеет следующую химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело, содержащее домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO. 33, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO. 34. Обычно антитело дополнительно содержит: (i) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную замену каждого из межцепочечных остатков цистеина HC226 и HC229 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat (например, на валин); (ii) легкую цепь, имеющую аминокислотную замену межцепочечного остатка цистеина κLC214 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat (например, на серин); и (iii) тяжелую цепь, сохраняющую незамещенный межцепочечный цистеин HC220 в соответствии с индексом EU, как указано в Kabat.

Обычно лекарственный фрагмент конъюгирован с цистеином в положении HC220.

Соответственно, антитело обычно содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность SEQ ID NO. 41, и легкую цепь, имеющую последовательность согласно SEQ ID NO: 42. Связывание с лекарственным фрагментом происходит на межцепочечном цистеине Cys220 тяжелой цепи (нумерация EU). HC220 соответствует положению 219 последовательности SEQ ID NO.41.

Следует отметить, что «иметь последовательность» имеет то же значение, что и «содержать последовательность»; в частности, в некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь ADCx22 экспрессируется с дополнительным концевым остатком «K» (то есть, заканчивающимся ...SPG**K**), при этом концевой остаток K необязательно удаляется посттрансляционно для улучшения гомогенности конечного терапевтического продукта ADC.

Связывание CD22

В контексте данного документа термин «связывает CD22» означает, что антитело связывает CD22 с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 02:30 PM). В некоторых вариантах

осуществления антитело связывает CD22 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 BSA при измерении в физиологических условиях. Антитела по настоящему изобретению могут связывать CD22 с высокой аффинностью.

5 Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может связывать CD22 со значением K_D , равным или меньшим около 10^{-6} М, например, равным или меньшим одного из 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 CD22 соответствует номеру доступа в
10 Genbank BAB15489, версия № BAB15489.1 GI: 10439338, дата обновления записи: 11 сентября 2006 г., 11:24 PM. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CD22, соответствует номеру доступа в Genbank AK026467, версия № AK026467.1 GI:10439337, дата обновления записи: 11 сентября 2006 г., 11:24 PM.

15 Средства, содержащие антитело к CD79b

CD79b

CD79 (состоящий из субъединиц CD79a и CD79b) представляет собой гетеродимерный компонент передачи сигнала В-клеточного рецептора. Мембранная экспрессия CD79b ограничена компартментом В-клеток и повсеместно экспрессируется в зрелых В-клеточных
20 лимфомах и помещается на поверхность клетки самыми ранними коммитированными предшественниками В-клеток до экспрессии иммуноглобулина μ . Антитела к CD79b индуцируют негативные клеточные сигналы и подавляют ответ на Т-клеточно-зависимые антигены (Nakamura et al., Int J Hematol. 1996; 64: 39-46). Однако неконъюгированные антитела к CD79b вызывают умеренное деплетирование В-клеток и демонстрируют
25 умеренную антителозависимую и комплементзависимую клеточную цитотоксичность, если таковая имеется (Fuh et al., Br J Pharmacol. 2017; 174: 628-640). И наоборот, ADC, содержащий антитело к CD79b передаются в лизосомоподобный компартмент В-клеток как часть представления антигена (Polson et al., Blood. 2007; 110: 616-623) и вызывают длительное и устойчивое деплетирование пролиферирующих В-клеток (Fuh et al., *ibid.*).

30 Средства, содержащие антитело к CD79b

Термин «средство, содержащее антитело к CD79b» используется в данном контексте для обозначения любого средства, который специфически связывается с CD79b и/или клеткой, экспрессирующей CD79b. Предпочтительно средство индуцирует деплетирование В-клеток.

35

В контексте данного документа термин «связывает CD79b» означает, что антитело связывает CD79b с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 02:30 PM). В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD79b 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 BSA при измерении в физиологических условиях. Средства могут связывать CD79b с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может связывать CD79b со значением K_D , равным или меньшим 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} .

ADC, содержащий антитело к CD79b

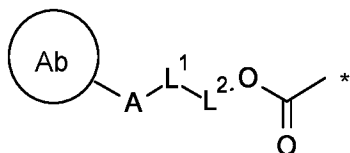
Термин «ADC, содержащий антитело к CD79b» используется в контексте данного документа для обозначения конъюгата, содержащего фрагмент, который специфически связывается с CD79b, конъюгированным с полезной нагрузкой.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент, который специфически связывается с CD79b, представляет собой антитело. В некоторых случаях антитело представляет собой полатузумаб.

В некоторых вариантах осуществления полезная нагрузка содержит лекарственный препарат, такой как цитотоксический лекарственный препарат. В некоторых случаях цитотоксический препарат представляет собой ауристин, например, монометилауристин. В некоторых вариантах осуществления цитотоксический препарат представляет собой монометил ауристин (ММАЕ).

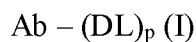
В некоторых случаях полезная нагрузка содержит линкерный фрагмент, посредством которого полезная нагрузка I конъюгируется с фрагментом, специфически связывающимся с CD79b. В некоторых вариантах осуществления полезная нагрузка представляет собой комплекс «лекарственный препарат-линкер», при этом комплекс «лекарственный препарат-линкер» содержит лекарственный фрагмент и линкерный фрагмент. Линкерный фрагмент может быть расщеплен ферментом, таким как протеаза. Например, в некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой дипептид, такой как валин-цитруллин (val-cit или vc).

В некоторых вариантах осуществления ADC имеет структуру:



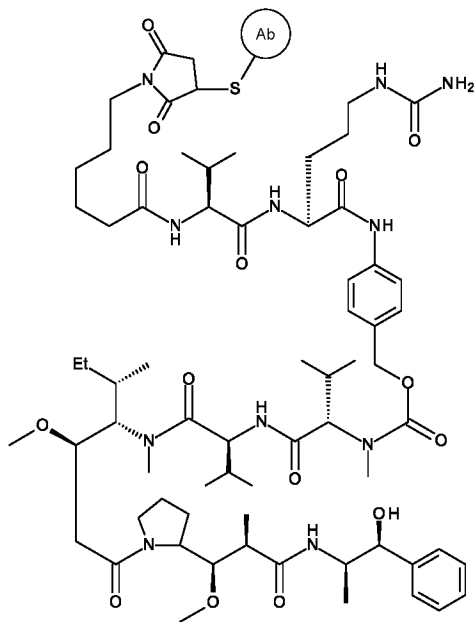
5 где звездочкой обозначена точка присоединения к лекарственный фрагмент, Ab представляет собой антитело, L¹ представляет собой расщепляемый линкер, A представляет собой соединяющую группу, соединяющую L¹ с антителом, L² представляет собой ковалентную связь или вместе с -OC(=O)- образует саморасщепляющийся линкер. В некоторых из этих вариантов осуществления L¹ расщепляется ферментом.

10 В предпочтительных вариантах осуществления ADC может представлять собой конъюгат формулы (I):



где:

15 Ab представляет собой антитело, которое связывается с CD79b;
DL представляет собой



и p составляет от 1 до 8, например, от 3 до 4, например, около 3,5.

20 В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах

осуществления антитело имеет домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 18.

- 5 В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 17; и
- 10 домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 18.

- В некоторых вариантах реализации, антитело содержит домен VH, содержащий CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах
- 15 осуществления домен VH дополнительно содержит CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.20 и/или CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.19. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH, имеющий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID
- 20 NO: 19, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 20 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 17. В предпочтительных вариантах
- 25 осуществления антитело содержит домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 17.

- Антитело может дополнительно содержать домен VL. В некоторых вариантах реализации, антитело содержит домен VL, содержащий CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления домен VL
- 30 дополнительно содержит CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.23 и/или CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.22. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VL, имеющий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью
- 35 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет домен VL,

содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 18. В предпочтительных вариантах осуществления антитело содержит домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 18.

5

CDR переменных доменов антител, описанных в данном документе, можно идентифицировать любым подходящим способом, известным в данной области техники, например, с помощью любой подходящей схемы нумерации антител. CDR могут быть идентифицированы с помощью любой схемы нумерации Kabat (Kabat et al., U.S. Department of Health and Human Services, 1991), схемы нумерации Chothia (Chothia C, Lesk A M. J Mol Biol. (1987) 196: 901-17) или схемы нумерации IMGT (Giudicelli V, et al. Nucleic Acids Res. (1997) 25:206-11; Lefranc MP. Immunol Today (1997) 18:509). Специалисту будет понятно, что эти разные системы мечения CDR могут давать несколько разные результаты, но в каждом случае специалист может легко идентифицировать CDR.

15

Домен(-ы) VH и VL могут формировать антигенсвязывающий сайт антитела, который связывает CD79b.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой интактное антитело, содержащее домен VH и домен VL, при этом домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO.17, спаренные с SEQ ID NO.18.

20

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

25

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 гуманизированную, деиммунизированную версию антитела или версию антитела с измененной поверхностью, описанного в данном документе.

30

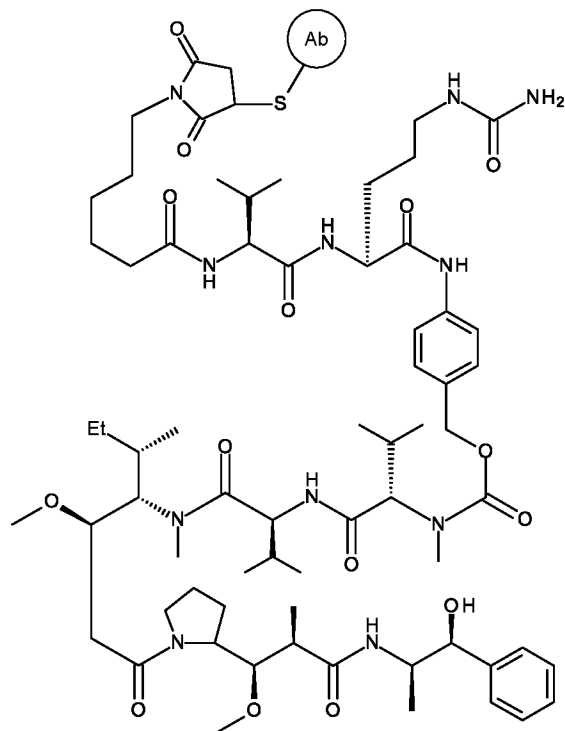
Наиболее предпочтительным средством, содержащим антитело к CD79b является полатузумаб ведотин.

35

Полатузумаб ведотин

Полатузумаб ведотин (Polivy, Roche) представляет собой CD79b-направленный конъюгат «антитело-лекарственный препарат», состоящий из гуманизированного моноклонального антитела IgG1, содержащий антитело к CD79b, конъюгированного с монометилауристатином E (ММАЕ) через расщепляемый протеазой линкер vc (Val-Cit).

Он имеет следующую химическую структуру:



10 Ab представляет собой Полатузумаб (антитело с последовательностями VH и VL SEQ ID NO. 17 и SEQ ID NO. 18, соответственно). Обычно он имеет DAR (соотношение лекарственного препарата к антителу) 3,5.

15

Полезные свойства описанных комбинаций

Как ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD25, или ADC, содержащий антитело к CD22), так и средство, содержащее антитело к CD79b при применении в качестве единственного средства по отдельности продемонстрировали клиническую полезность, например, при лечении рака. Однако, как описано в данном документе, ожидается, что комбинация ADC, содержащий антитело к CD19, и средства, содержащего антитело к CD79b обеспечит одно или большее количество из следующих

преимуществ по сравнению с лечением с помощью либо ADC, содержащий антитело к CD19, либо средства, содержащего антитело к CD79b, применяемых в качестве монотерапии:

- 1) эффективное лечение более широкого диапазона злокачественных новообразований;
- 2) эффективное лечение устойчивых или рефрактерных форм нарушений, таких как рак, и индивидуумов с такими нарушениями, 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 документа, 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, что они полностью отвечают либо на ADC, содержащий антитело к CD19, либо на средство, содержащее антитело к CD79b, применяемых в качестве монотерапии.

Не желая ограничиваться теорией, в вариантах осуществления, в которых ADC, содержащий антитело к CD19, и средство, содержащее антитело к CD79b, содержат разные классы цитотоксических лекарственных средств (например, когда ADC, содержащий антитело к CD19, представляет собой лонкастуксимаб тезирин, а антитело к CD79b представляет собой Pola-V), которые имеют разные механизмы действия (димеры PBD представляют собой средства, сшивающие ДНК, а ММАЕ являются ингибиторами тубулина), считается, что клеточная токсичность, действующая двумя различными путями, способствует аддитивной или синергической цитотоксичности. Более того, тот факт, что два средства нацелены на два разных антигена клеточной поверхности, означает, что они не конкурируют за связывание с одним и тем же антигеном на клеточной поверхности. Это облегчает доставку цитотоксических препаратов в клетку-мишень.

Эффективное лечение резистентных, рефрактерных или рецидивирующих форм, в контексте данного документа, означает, что после лечения комбинацией наблюдается полный ответ у индивидуумов, которые либо частично, либо полностью резистентные, либо рефрактерные к лечению с помощью либо ADC, содержащий антитело к CD19, либо

5 средства, содержащего антитело к CD79b, применяемых в качестве монотерапии (например, индивидуумы, у которых нет ответа или наблюдается только частичный ответ после лечения одним средством, или индивидуумы с рецидивом заболевания). В некоторых вариантах осуществления, полный ответ после лечения комбинацией ADC, содержащий
10 антитело к CD19 /средство, содержащее антитело к CD79b, наблюдается по меньшей мере у 10% индивидуумов, которые либо частично, либо полностью резистентные, либо рефрактерные к лечению с помощью либо ADC, содержащий антитело к CD19, либо средства, содержащего антитело к CD79b, применяемых в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления полный ответ после лечения комбинацией ADC,
15 содержащий антитело к CD19/средство, содержащее антитело к CD79b наблюдается у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% индивидуумов, которые либо частично, либо полностью резистентные или рефрактерные к лечению с
помощью либо ADC, содержащий антитело к CD19, либо средства, содержащего антитело к CD79b, применяемых в качестве монотерапии.

Повышенная частота ответа на лечение, в контексте данного документа, означает, что после лечения с помощью комбинации полный ответ наблюдается у большей части индивидуумов
20 по сравнению с лечением с помощью либо ADC, содержащий антитело к CD19, либо средства, содержащего антитело к CD79b, применяемых в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления полный ответ после лечения комбинацией ADC, содержащий антитело к CD19,/средство, содержащее антитело к CD79b наблюдается по меньшей мере у 10% индивидуумов, получавших лечение. В некоторых вариантах
25 осуществления, полный ответ после лечения комбинацией ADC, содержащий антитело к CD19/средство, содержащее антитело к CD79b наблюдается у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% индивидуумов, получавших лечение.

30 Повышенная продолжительность лечения, в контексте данного документа означает, что средняя продолжительность полного ответа у индивидуумов, получавших комбинацию, является более длительной, чем у индивидуумов, которые достигли полного ответа после лечения с помощью либо ADC, содержащий антитело к CD19, либо средства, содержащего
35 антитело к CD79b, применяемых в качестве монотерапии. В некоторых вариантах

осуществления средняя продолжительность полного ответа после лечения комбинацией ADC, содержащий антитело к CD19/средство, содержащее антитело к CD79b, составляет по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления средняя продолжительность полного ответа после лечения комбинацией ADC, содержащий антитело к CD19/средство, содержащее антитело к CD79b, составляет по меньшей мере 12
5 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.

10 Термин «полный ответ» используется в контексте данного документа для обозначения отсутствия каких-либо клинических признаков заболевания у индивидуума. Доказательства могут быть оценены с помощью соответствующего способа в данной области техники, например, СТ- или ПЭТ-сканирования или биопсии, где это необходимо. Количество доз,
15 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 чем через 6 месяцев, не более чем через 3 месяца, не более чем через месяц, не более чем через две недели или не более чем через неделю после введения первой дозы.

20 Ссылки на антитело к CD19 в этом разделе и во всех последующих разделах в других вариантах осуществления могут быть заменены на антитело к CD22 и антитело к CD25, если не указано иное, *mutatis mutandis*.

25 **Лечение нарушений**

Комбинированные методы лечения, описанные в данном документе, включают те, которые будут полезны в контексте противораковой активности. В частности, в определенных аспектах методы лечения включают антитело, конъюгированное, т.е., ковалентно присоединенное линкером, к лекарственному фрагменту PBD, то есть токсину. Когда
30 лекарственный препарат не конъюгирован с антителом, лекарственный препарат PBD оказывает цитотоксическое действие. Таким образом, биологическая активность лекарственного компонента PBD модулируется конъюгацией с антителом. Конъюгаты «антитело-лекарственный препарат» (ADC) по настоящему изобретению селективно доставляют эффективную дозу цитотоксического средства в целевую ткань, за счет чего
35 может быть достигнута более высокая селективность, т.е. более низкая эффективная доза.

В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются комбинированные методы лечения, включающие введение ADC, содержащий антитело к CD19, который связывает CD19, для применения в терапии, при этом указанный способ включает выбор субъекта на основе экспрессии целевого белка.

В одном аспекте настоящего изобретения предлагается комбинированная терапия с этикеткой, на которой указано, что эта терапия пригодна для применения у субъекта, признанного подходящим для такого применения. На этикетке может быть указано, что терапия пригодна для применения у субъекта, имеющего экспрессию CD19, например, сверхэкспрессию CD19. На этикетке может быть указано, что субъект имеет конкретный тип рака.

Раком может быть лимфома, такая как неходжкинская лимфома. На этикетке может быть указано, что субъект имеет CD19+ лимфому.

В дополнительном аспекте также предлагается комбинированная терапия, как описано в данном документе, для применения при лечении пролиферативного заболевания. В другом аспекте настоящего изобретения предлагается применение конъюгированного соединения при изготовлении лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

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

Описанные в данном документе виды терапии могут применяться 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 патологических состояний включают, помимо прочего, доброкачественную, предзлокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая, помимо прочего, новообразования и опухоли (например, гистiocитому, глиому,

- астроциому, остеому), злокачественные новообразования (например, рак легкого, 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
- 5 мозга, саркому, остеосаркому, саркому Капоши, меланому), лимфомы, лейкозы, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительной ткани) и атеросклероз. Представляющие интерес виды рака включают, помимо прочего, лейкозы и рак яичников.
- 10 На любой тип клеток можно воздействовать, включая, помимо прочего, клетки легкого, желудочно-кишечного тракта (включая, например, клетки кишечника, толстой кишки), молочной железы (относящиеся к молочной железе), яичников, простаты, печени (гепатоциты), почки (клетки почечного эпителия), мочевого пузыря, поджелудочной железы, головного мозга и кожи.
- 15 Пропролиферативные нарушения, представляющие особый интерес, включают, помимо прочего, неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), макроглобулинемию
- 20 Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской
- 25 хромосоме ALL (Ph-ALL). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8–12].
- Предполагается, что комбинированные методы лечения по настоящему изобретению можно применять для лечения различных заболеваний или нарушений, например, характеризующихся сверхэкспрессией опухолевого антигена. Типовые патологические
- 30 состояния или гиперпролиферативные нарушения включают доброкачественные или злокачественные опухоли; лейкоз, гематологические и лимфоидные злокачественные новообразования. Другие включают нейрональные, глиальные, астроцитарные, гипоталамические, железистые, макрофагальные, эпителиальные, стромальные, бластоцельные, воспалительные, ангиогенные и иммунологические, включая
- 35 аутоиммунные нарушения и болезнь трансплантат против хозяина (GVHD).

Обычно заболевание или нарушение, подлежащее лечению, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как рак. Примеры рака включают, но не ограничиваются карциномой, лимфомой, бластомой, саркомой и лейкозом или лимфоидными злокачественными новообразованиями. Более конкретные примеры таких злокачественных новообразований включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, 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, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или рак матки, рак слюнной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак влагалища, рак щитовидной железы, карциному печени, рак анального канала, рак полового члена, а также рак головы и шеи.

Аутоиммунные заболевания, при лечении которых можно применять комбинированные препараты, включают ревматологические нарушения (такие как, например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, волчанка, такая как SLE и волчаночный нефрит, полимиозит/дерматомиозит, криоглобулинемия, синдром антифосфолипидных антител и псориатический 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 глютеновая болезнь), васкулиты (такие как, например, ANCA-ассоциированный васкулит, включая васкулит Черджа - Стросс, гранулематоз Вегенера и полиартериит), аутоиммунные неврологические нарушения (такие как, например, рассеянный склероз, опсо-миоклональный синдром, миастения гравис, нейромиелит зрительного нерва, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутоиммунные 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 (GVHD) и аутоиммунные эндокринные нарушения (такие как, например, связанные с диабетом аутоиммунные заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM), болезнь Аддисона и аутоиммунное заболевание щитовидной железы (например, болезнь Грейвса и тиреоидит)). Более предпочтительные такие заболевания включают, например, ревматоидный артрит, язвенный колит, ANCA-ассоциированный васкулит, волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, болезнь Грейвса, IDDM, пернициозную анемию, тиреоидит и гломерулонефрит.
- 5
- 10 В некоторых аспектах субъект страдает пролиферативным нарушением, выбранным из неходжкинской лимфомы, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозов, таких как
- 15 волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).
- 20 CD25
- Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки. Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из неопластических клеток CD25-, необязательно при этом неопластические
- 25 клетки CD25- ассоциированы с неопухолевыми клетками CD25+, такими как CD25+ Т-клетки. Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.
- Следует понимать, что «солидная опухоль» в контексте данного документа включает
- 30 солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе.
- Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая
- 35 негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-

положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Трег; Ménétrier-Caux, C., et al., *Targ Oncol* (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, *Immunity* 46, 1–10; Tanaka, A., et al., *Cell Res.* 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак груди, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Выбор пациентов
В некоторых аспектах индивидуумов отбирают как подходящих для лечения комбинированными препаратами до начала лечения.

В контексте данного документа индивидуумы, которые считаются подходящими для лечения, представляют собой индивидуумов, которые, как ожидается, получают пользу от лечения или ответят на него. Индивидуумы могут иметь или подозреваться в наличии рака или иметь риск наличия 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 наличия лимфомы. В некоторых случаях индивидуумы могут иметь или подозреваться в наличии, или иметь риск наличия солидного рака, который имеет ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, экспрессирующие CD19, такие как инфильтрирующие клетки, экспрессирующие CD19.

В некоторых аспектах индивидуумов выбирают на основе количества или профиля экспрессии CD19. В некоторых аспектах выбор основан на экспрессии CD19 на поверхности клетки.

В определенных аспектах мишенью является CD79b. В некоторых аспектах выбор основан на экспрессии CD79b.

В некоторых аспектах выбор основан на уровнях CD19 и CD79b на поверхности клетки.

5 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.

10 В некоторых аспектах индивидуума выбирают как подходящего для лечения из-за наличия целевой экспрессии в образце. В таких случаях индивидуумы без целевой экспрессии могут считаться неподходящими для лечения.

15 В других аспектах уровень целевой экспрессии используется для выбора индивидуума, подходящего для лечения. Когда уровень экспрессии мишени выше порогового уровня, индивидуум считается подходящим для лечения.

20 В некоторых аспектах присутствие CD19 и/или в клетках в образце указывает на то, что индивидуум подходит для лечения комбинацией, содержащей ADC, содержащий антитело к CD19, и средство, содержащее антитело к CD79b. В других аспектах уровень экспрессии CD19 должен быть выше порогового уровня, чтобы указать, что субъект подходит для лечения. В некоторых аспектах наблюдение, что локализация CD19 изменяется в образце по сравнению с контролем, указывает на то, что субъект подходит для лечения.

25 В некоторых аспектах субъект определен как подходящий для лечения, если клетки, полученные из лимфатических узлов или внеузловых участков, реагируют с антителами против CD19, как определено с помощью ИНС.

30 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.

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

5 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 ADC, содержащий антитело к CD19, если индивидуум получал лечение средством, содержащим антитело к CD79b. В некоторых вариантах осуществления индивидуума выбирают для лечения ADC, содержащий антитело к CD19,
10 если индивидуум получает лечение средством, содержащим антитело к CD79b. В некоторых случаях индивидуума выбирают для лечения, если он является рефрактерным к лечению (или дополнительному лечению) средством, содержащим антитело к CD79b. В некоторых случаях средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин. В вариантах осуществления, в которых индивидуум получает или
15 получал лечение средством, содержащим антитело к CD79b, ADC, содержащий антитело к CD19, можно вводить в комбинации с средством, содержащим антитело к CD79b или без дополнительного введения средства, содержащего антитело к CD79b.

В некоторых вариантах осуществления ADC, содержащий антитело к CD19, вводят
20 выбранному индивидууму в комбинации с средством, содержащим антитело к CD79b. В некоторых вариантах осуществления ADC, содержащий антитело к CD19, вводят выбранному индивидууму без дополнительного введения средства, содержащего антитело к CD79b. средство, содержащее антитело к CD79b предпочтительно представляет собой полатузумаб ведотин.

25 Термин «рефрактерный к лечению (или дополнительному лечению) средством, содержащим антитело к CD79b» используется в контексте данного документа для обозначения того, что заболевание (например, рак) не отвечает или перестает отвечать на введение средства, содержащего антитело к CD79b, вводимого в качестве монотерапии. В
30 некоторых вариантах осуществления индивидуумы с рефрактерной NHL 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
35 аномального узла, либо (ii) появление любого нового поражения во время или по

окончанию терапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы с рефрактерным лейкозом идентифицируются как индивидуумы со стабильным или прогрессирующим заболеванием, которые завершили один полный цикл лечения, или как индивидуумы, которые достигают частичного ответа после двух или большего количества полных циклов
5 лечения.

CD25

В некоторых аспектах субъектов выбирают на основании того, что у них есть новообразование, содержащее как CD25+, так и CD25- клетки. Новообразование может
10 состоять из CD25- неопластических клеток, необязательно при этом CD25- неопластические клетки необязательно связаны с CD25+ неопластическими клетками, такими как CD25+ Treg. Новообразование или неопластические клетки могут быть всей или в части солидной опухоли. Сольдная опухоль может быть частично или полностью CD25- и может быть инфильтрирована CD25+ клетками, такими как CD25+ Treg. В
15 предпочтительных аспектах солидная опухоль ассоциирована с высокими уровнями инфильтрирующих CD25+ клеток, таких как Treg клетки. В некоторых аспектах солидная опухоль ассоциирована с низким уровнем инфильтрирующих CD25+ клеток, таких как Treg клетки. В некоторых аспектах солидная опухоль не связана с инфильтрирующими CD25+ клетками, такими как Treg клетки; например, уровни CD25+ клеток могут быть ниже
20 предела обнаружения.

Образцы

Образец может включать или может быть получен из: некоторого количества крови; количества сыворотки, полученной из крови субъекта, которая может включать жидкую
25 часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; количества панкреатического сока; образца ткани или биоптата, в частности, из солидной опухоли; или клеток, выделенных из указанного субъекта.

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

В определенных аспектах образец представляет собой образец ткани. Образец может быть образцом опухолевой ткани, такой как ткань злокачественной опухоли. Образец мог быть
35 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.

5 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.

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

15 Выбранная фракция, содержащая клетки, может содержать представляющие интерес типы клеток, которые могут включать лейкоциты (WBC), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (PBC) и/или гранулоциты, и/или эритроциты (RBC). Соответственно, способы согласно настоящему изобретению могут включать обнаружение белка CD19 или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или эритроцитах.

20 Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при впервые установленном диагнозе у индивидуума или из биоптата при рецидиве. В некоторых аспектах образец представляет собой свежий биоптат.

Статус индивидуума

25 Субъект может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое животное (например, кенгуру, вомбат), представителя однопроходных яйцекладущих (например, утконоса), представителя грызунов (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя мышинных (например, мышь), представителя зайцеобразных (например, кролика), представителя птиц (например, птицу), представителя псовых (например, собаку), представителя кошачьих (например, кошку),
30 представителя лошадиных (например, лошадь), представителя свинообразных (например, свинью), представителя мелких жвачных (например, овцу), представителя бычьих (например, корову), примата, представителя обезьянообразных (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, бабуина), представителя человекообразных обезьян (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или
35 человека.

Кроме того, индивидуум может иметь любую из форм своего развития, например, плод. В одном предпочтительном варианте индивидуум представляет собой человека. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в данном документе
5 взаимозаменяемо.

В некоторых описанных в данном документе аспектах индивидуум имеет или подозревается как имеющий, или был идентифицирован как подверженный риску развития рака. В некоторых описанных в данном документе аспектах у индивидуума уже
10 диагностирован рак. У индивидуума могла быть диагностирована неходжкинская лимфома, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как
15 волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

В некоторых случаях у индивидуума могла быть диагностирована неходжкинская лимфома, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкоз, такой как
25 волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL) [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8–12].

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

Индивидуум может получать или получал курс терапевтического лечения по поводу этого
35 рака. Субъект мог получать или мог не получать ранее ADCX19. В некоторых случаях рак

представляет собой лимфому, включая лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому.

Индивидуум может получать или получал лечение средством, содержащим антитело к CD79b. В некоторых случаях индивидуум может быть рефрактерным к лечению (или
5 дополнительному лечению) средством, содержащим антитело к CD79b. В некоторых случаях средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин. В вариантах осуществления, в которых индивидуум получает или получал лечение средством, содержащим антитело к CD79b, ADC, содержащий антитело к CD19, можно вводить в комбинации с средством, содержащим антитело к CD79b или без
10 дополнительного введения средства, содержащего антитело к CD79b.

Контроли

В некоторых аспектах целевую экспрессию у индивидуума сравнивают с целевой экспрессией в контроле. Контроли пригодны для подтверждения достоверности окрашивания и выявления экспериментальных артефактов.
15

В некоторых случаях контроль может быть эталонным образцом или эталонным набором данных. Эталоном может быть образец, который ранее был получен от индивидуума с известной степенью пригодности. Эталоном может быть набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.
20

Контроли могут быть положительными контролями, в которых, как известно, целевая молекула присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или отрицательными контролями, в которых, как известно, что целевая молекула отсутствует или экспрессируется на низком уровне.
25

Контроли могут представлять собой образцы тканей, взятых у индивидуумов, 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
30 подходит для лечения, например, от индивидуума, который ранее отвечал на лечение.

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

В некоторых случаях контроль представляет собой образец клеточной культуры.

5 В некоторых случаях исследуемый образец анализируют перед инкубацией с антителом, чтобы определить уровень фоновой окраски, свойственной этому образцу.

10 В некоторых случаях используют 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 пригодны для различения неспецифических взаимодействий целевого специфического антитела.

15 Такие способы могут включать интерпретацию морфологии и иммуногистохимии гематопатологом для обеспечения точной интерпретации результатов исследования. Способ может включать подтверждение того, что профиль экспрессии коррелирует с ожидаемым профилем. Например, когда анализируется уровень экспрессии CD19 и/или CD79b, 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 конкретные и неспецифические фоновые сигналы.

20

Способы лечения

25 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. Также включено лечение в качестве профилактической меры (например, профилактика, предотвращение).

30

35 В контексте данного документа 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 терапии. Также предлагается способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества ADC, содержащий антитело к CD19, и средства, содержащего антитело к CD79b. Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для того, чтобы продемонстрировать пользу для субъекта. Улучшение патологического состояния может заключаться в по меньшей мере улучшении по меньшей мере одного симптома. Фактическое количество, которое должно вводиться, а также скорость и динамика введения будут зависеть от этиологии и тяжести заболевания, по поводу которого проводится лечение. Назначение лечения, например, принятие решения о дозировке, входит в компетенцию 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, подходит ли субъект для лечения, с помощью способа, описанного в данном документе.

ADC, содержащий антитело к CD19, содержит антитело к CD19. Антитело к CD19 может представлять собой RB4v1.2 антитело. ADC может содержать лекарственное средство, который представляет собой димер PBD. ADC представлять собой ADCx19. ADC может представлять собой ADC, описанный в WO2014/057117.

ADC, содержащий антитело к CD25 содержит антитело к CD25. Антитело к CD25 может представлять собой NuMax-TAC™. ADC может содержать лекарственное средство, который представляет собой димер PBD. ADC может представлять собой ADC, содержащий CD25 и, в частности, ADCX25 или камиданлумаб тезирин. ADC может представлять собой ADC, описанный в WO2014/057119.

ADC, содержащий антитело к CD22 содержит антитело к CD22. Антитело к CD22 может

представлять собой EMabC220. ADC может содержать лекарственное средство, который представляет собой димер PBD. ADC может представлять собой ADC, содержащий антитело к CD22, например, ADCT-602 или ADCx22. ADC может представлять собой ADC, описанный в WO2014/057122 или WO2016/166307.

5

Обычно индивидуум, которому назначают лечение, описанное в данном документе, нуждается в указанном лечении или был идентифицирован или диагностирован как нуждающийся в таком лечении.

10 средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин.

Лечение может включать введение одной комбинации «ADC, содержащий антитело к CD19/средство, содержащее антитело к CD79b» или в дополнительной комбинации с другими видами лечения, одновременно или последовательно, в зависимости от патологического состояния, подлежащего лечению.

15

Типовой способ лечения включает:

(1) идентификация индивидуума, который получал лечение или получает лечение средством, содержащим антитело к CD79b, таким как полатузумаб ведотин;

20 (2) введение индивидууму ADC, содержащий антитело к CD19, такого как ADCx19; и, необязательно

(3) введение индивидууму средства, содержащего антитело к CD79b, такого как полатузумаб ведотин, в комбинации с ADC, содержащий антитело к CD19, (например, одновременно с ADC или после ADC).

25

Примеры способов лечения и видов терапий включают, помимо прочего, химиотерапию (введение активных средств, включая, например, лекарственные препараты, такие как химиотерапевтические средства); хирургическое вмешательство; и лучевую терапию.

30 «Химиотерапевтическое средство» представляет собой химическое соединение, применяемое в лечении рака. Классы химиотерапевтических средств включают, помимо прочего, алкилирующие средства, антиметаболиты, растительные алкалоиды веретенового яда, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназ. Химиотерапевтические средства
35 включают соединения, применяемые в «таргетной терапии» и обычной химиотерапии.

Примеры химиотерапевтических средств включают: леналидомид (REVLIMID®, Celgene), вориностат (ZOLINZA®, Merck), панобиностат (FARYDAK®, Novartis), моцетиностат (MGCD0103), эверолимус (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®), а также доксорубицин (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, Htamoxifen HPPD и рапамицин.

Другие примеры химиотерапевтических средств включают: оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), Sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), мезилат иматиниба (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (средство, содержащее антитело к CD79b, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (средство, содержащее антитело к CD79b, Novartis), XL-147 (средство, содержащее антитело к CD79b, Exelixis), PTK787/ZK 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), АВРАХАНЕ™ (без кремофора), составы паклитаксела в виде наночастиц, созданных на основе альбумина (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлоранмбуцил, 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, карбохон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая

альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилендиофосфорамида и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевинины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гаммаI, калихеамицин омегаI (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33:183-186); динемидин, включая динемидин А; бифосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарцинонстатин и родственные хромопротеин эндииновые антибиотики-хромофоры, аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и деоксидоксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зинонстатин, 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, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дростанолон, эпителиостанол, мепитиостан, тестостерон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклотеимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; алдофосфамид гликозид; аминоклевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрон; эдатраксат; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products,

Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (например, токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ага-С»);

5 циклофосфамид; тиотефу; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (XELODA®, Roche); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды,

10 такие как ретиноевая кислота; а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных соединений. Можно применять комбинации средств, такие как СНР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид) или СНОР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид, винкристин).

15 В определение «химиотерапевтического средства» также входят: (i) антигормональные средства, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как анти-эстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (в том числе NOLVADEX®; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и

20 FARESTON® (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, MEGASE® (мегестрол ацетат), AROMASIN® (экземестан; Pfizer), форместанин, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii)

25 антиандрогенные препараты, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог цитозина 1,3-диоксоланового нуклеозида); (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

30 пролиферации клеток, например PKC-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимерсен (GENASENSE®, 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®, and VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как LURTOTECAN®;

35 ABARELIX® gmRH; (ix) антиангиогенные средства, такие как бевацизумаб (AVASTIN®,

Genentech); а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных соединений.

5 Также в определение «химиотерапевтический средство» входят терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панитумумаб (VECTIBIX®, Amgen), пертузумаб (PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), MDX-060 (Medarex) и конъюгат антитело-лекарственный препарат, гемтузумаб озогамицин (MYLOTARG®, Wyeth).

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

25 Композиции согласно настоящему изобретению, включая вакцинные композиции, предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению и для применения согласно настоящему изобретению могут содержать, помимо активного ингредиента, то есть конъюгированного
30 соединения, фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента. Истинные свойства носителя или другого вещества определяются путем его введения в организм, например, пероральным, внутривенным, наружным или подкожным,
35 назальным, внутримышечным и интраперитонеальным.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме таблеток, капсул, порошка или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции, как правило, включают жидкий носитель, такой как вода, продукты нефтепереработки, 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.

10

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 вполне способны приготовить подходящие растворы с использованием, например, изотонических растворителей, таких как раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор Рингера с лактатом для инъекций. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

15

Дозировка

Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящие дозировки ADC, содержащий антитело к CD19, и/или средства, содержащего антитело к CD79b, а также композиций, содержащих эти активные элементы, могут варьироваться от субъекта к субъекту. Определение оптимальной дозировки, как правило, включает балансировку уровня терапевтического эффекта с любым риском или вредными побочными эффектами.

20

В частности, выбранный уровень дозы зависит от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, времени введения, скорости экскреции указанного соединения, продолжительности лечения, других препаратов, соединений или материалов, применяемых в комбинации с указанным соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, подлежащего лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Количество соединения и способ введения в конечном итоге будут определяться врачом, ветеринаром или клиницистом, хотя обычно дозировка будет выбрана для достижения локальных концентраций в месте действия, которые достигают желаемого эффекта, не вызывая существенных вредных или отрицательных побочных явлений.

30

35

В определенных аспектах дозировка ADC, содержащий антитело к CD19, 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 ADC, содержащий антитело к CD19. Например, высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на то, что подойдет более высокая доза ADC, содержащий антитело к CD19. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на необходимость введения другого средства в дополнение к ADC, содержащий антитело к CD19. Например, введение ADC, содержащий антитело к CD19, вместе с химиотерапевтическим средством. Высокий уровень экспрессии CD19 может указывать на более агрессивную терапию.

В определенных аспектах дозировка средства, содержащего антитело к CD79b 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 средства, содержащего антитело к CD79b. Например, высокий уровень экспрессии CD79b может указывать на то, что подойдет более высокая доза средства, содержащего антитело к CD79b. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии CD79b может указывать на необходимость введения другого средства в дополнение к средство, содержащее антитело к CD79b. Например, введение средства, содержащего антитело к CD79b вместе с химиотерапевтическим средством. Высокий уровень экспрессии CD79b может указывать на более агрессивную терапию.

Введение может осуществляться в одной дозе, непрерывно или прерывисто (например, в разделенных дозах с соответствующими интервалами) на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и дозировки хорошо известны специалистам в данной области техники и будут варьироваться в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, целевой клетки (клеток), подвергаемой лечению, и субъекта, подвергаемого лечению. Однократное или многократное введение может быть выполнено с выбором уровня дозы и схемы лечащим 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, вводимое количество рассчитывается на основе исходного

соединения, и поэтому фактическая масса, которую нужно использовать, увеличивается пропорционально.

5 В одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 100 мг 3 раза в день.

В одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 150 мг 2 раза в день.

10 В одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 200 мг 2 раза в день.

15 Однако в одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 50 или около 75 мг, 3 или 4 раза в день.

В одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 100 или около 125 мг, 2 раза в день.

20 Для ADC, содержащий антитело к CD19, если это ADC, несущий PBD, количество доз, описанное выше, может применяться к конъюгату (включая фрагмент PBD и линкер к антителу) или к эффективному количеству предлагаемого соединения PBD, например, количеству соединения, которое высвобождается после расщепления линкера.

25 ADC, содержащий антитело к CD19, содержит антитело к CD19. антитело к CD19 может представлять собой RB4v1.2 антитело. ADC может содержать лекарственное средство, который представляет собой димер PBD. ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой ADCx19. ADC, содержащий антитело к CD19, может представлять собой лонкастуксимаб тецирин. ADC может представлять собой ADC, описанный в
30 WO2014/057117.

средство, содержащее антитело к CD79b может представлять собой полатузумаб ведотин.

Антитела

35 Термин «антитело» в контексте данного документа 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, до тех пор, пока они проявляют желаемую биологическую активность, например, способность связывать CD19 (Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышиными, человеческими, гуманизированными, химерными или происходить от других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь или верблюд.

10 Краткое описание графических материалов

Варианты осуществления и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего изобретения, далее будут обсуждаться со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

Фигура 1. График среднего объема опухоли, демонстрирующий эффективность комбинации ADCx19 и Pola-V *in vivo*.

15 Настоящее изобретение включает комбинацию описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или ее явно следует избегать.

20 Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только организационных целей и не могут быть истолкованы как ограничивающие описанный объект.

Аспекты и варианты осуществления данного изобретения теперь будут проиллюстрированы со ссылкой на прилагаемые графические материалы. Дополнительные аспекты и варианты осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники. Все документы, упомянутые в этом тексте, включены в данный документ посредством ссылки.

30 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 этапа, или группы целых чисел, или этапов, но не исключение любого другого целого числа, этапа или группы целых чисел или этапов.

35

При использовании в контексте описания данного изобретения и в прилагаемой формуле данного изобретения единственное число включает в себя ссылку на множественное число, если из контекста явным образом не следует 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. Аналогично, когда значения выражаются как приближенные значения с применением предшествующего термина «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления.

10

УТВЕРЖДЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нарушения у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22 или ADC, содержащий антитело к CD25), и средства, содержащего антитело к CD79b.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25), если указанный индивидуум получал лечение средством, содержащим антитело к CD79b.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25), если указанный индивидуум получает лечение средством, содержащим антитело к CD79b.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения, если указанный индивидуум является рефрактерным к лечению или дополнительному лечению средством, содержащим антитело к CD79b.

6. Способ лечения нарушения у индивидуума, включающий:

(i) выбор индивидуума, подходящего для лечения с помощью способа по любому из пп. 3-

5; и

(ii) введение индивидууму эффективного количества ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25).

5 7. Способ по п. 6, дополнительно включающий введение средства, содержащего антитело к CD79b в комбинации с ADC, содержащий антитело к CD19, (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25).

10 8. Способ по любому из пп. 1-5 или 7, отличающийся тем, что лечение включает введение ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25), перед введением средства, содержащего антитело к CD79b, одновременно с средством, содержащим антитело к CD79b, или после средства, содержащего антитело к CD79b.

15 9. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического средства.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум представляет собой человека.

20 11. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум имеет нарушение или было определено, что он имеет нарушение.

25 12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD19 (или CD22, или CD25) или CD19+ (или CD22+ или CD25+) опухолеассоциированные неопухолевые клетки, такие как CD19+ (или CD22+ или CD25+) инфильтрирующие клетки.

30 13. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум получает лечение средством, содержащим антитело к CD79b.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум получил лечение средством, содержащим антитело к CD79b.

35 15. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что

индивидуум является рефрактерным к лечению или дополнительному лечению средством, содержащим антитело к CD79b.

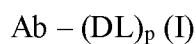
- 5 16. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией либо ADC, содержащим антитело к CD19 (или ADC, содержащим антитело к CD22, или ADC, содержащим антитело к CD25), либо одним средством, содержащим антитело к CD79b.
- 10 17. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что нарушение представляет собой пролиферативное заболевание.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что нарушение характеризуется наличием новообразования, содержащего CD19+-клетки (или CD22+-клетки, или CD25+-клетки).
- 15 19. Способ по п. 17, отличающийся тем, что индивидуум имеет или было определено, что он имеет нарушение, характеризующееся наличием новообразования, содержащего как CD25+, так и CD25- клетки.
- 20 20. Способ по п. 17, отличающийся тем, что индивидуум имеет или было определено, что он имеет нарушение, характеризующееся наличием новообразования, содержащего или состоящего из CD25- неопластических клеток.
- 25 21. Способ по любому из пп. 18-20, отличающийся тем, что новообразование представляет собой всю или часть солидной опухоли.
22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что солидная опухоль ассоциирована с CD25+ инфильтрирующими клетками;
необязательно при этом солидная опухоль ассоциирована с высокими уровнями CD25+ инфильтрирующих клеток.
- 30 23. Способ по п. 21 или 22, отличающийся тем, что солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы (включая тройной негативный рак молочной железы), колоректального рака, рака желудка и пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, гепатоцеллюлярной
- 35 карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, головы и шеи.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что нарушение представляет собой рак.

5 25. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что нарушение
выбрано из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-
крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта,
мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL),
макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток
10 маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозов, таких как волосатоклеточный лейкоз (HCL),
вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный
лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL),
например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или
отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

15 26. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что Средство,
содержащее антитело к CD79b представляет собой ADC, содержащий антитело к CD79b.

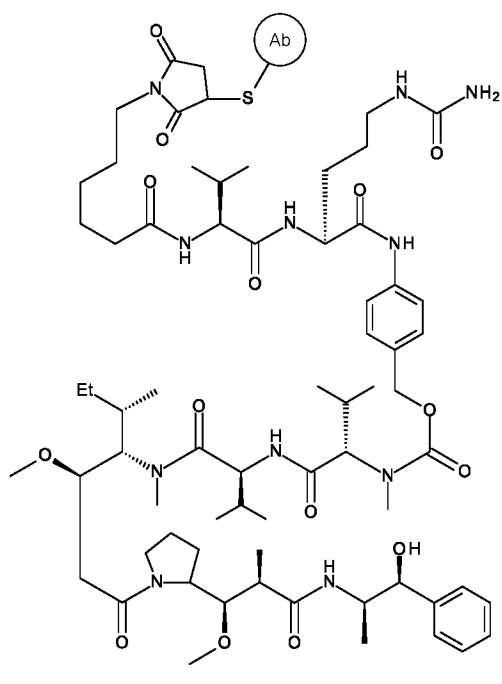
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD79b
20 представляет собой конъюгат формулы (I):



где:

Ab представляет собой антитело, которое связывается с CD79b;

DL представляет собой



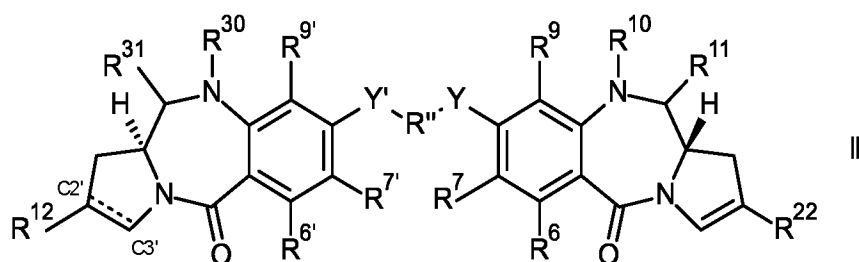
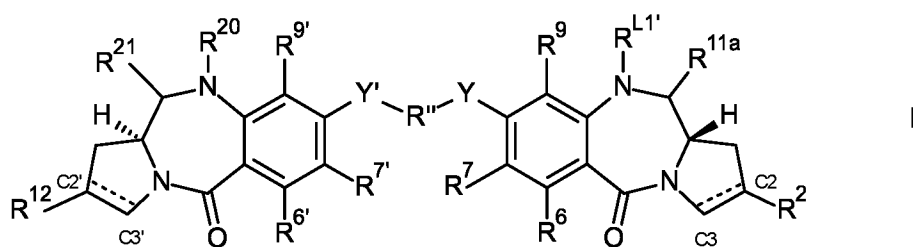
и р составляет от 1 до 8, например, от 3 до 4, например, около 3,5.

28. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что средство, содержащее антитело к CD79b или ADC содержит антитело, имеющее домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющего последовательность согласно SEQ ID NO: 17.
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что антитело имеет домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 18.
30. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что средство, содержащее антитело к CD79b или ADC содержит антитело, имеющее домен VH и домен VL, домен VH, имеющий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 19, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 20 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 21; и домен VL, имеющий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 23 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 24.
31. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что средство, содержащее

антитело к CD79b или ADC содержит антитело, имеющее домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO: 17, и домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO: 18.

5 32. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что средство, содержащее антитело к CD79b представляет собой полатузумаб ведотин.

33. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22 или ADC, содержащий антитело к CD25) содержит конъюгат формулы L - (D^L)_p, где D^L имеет формулу I или II:



где:

15 L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD19 (или CD22, или CD25);

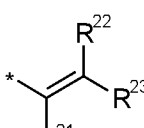
когда между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир,

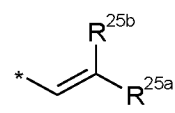
20 карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

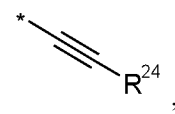
(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

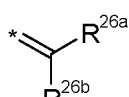
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id) , при этом каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбраны из H, C₁₋₃ насыщенного алкила C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее

количество атомов углерода в R¹² группе составляет не более чем 5;

(ie) , при этом 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

5 (if) , где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, при этом фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила и тиофенила; когда между C2' и C3' присутствует одинарная связь,

R¹² представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, при этом алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира; или, где один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

15 R⁶ и R⁹ независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C₁₋₁₂ алкильной, C₃₋₂₀ гетероциклической и C₅₋₂₀ арильной групп;

R⁷ выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

20 R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкильную группу, цепь которой может прерываться одним или большим количеством гетероатомов, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ 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 R⁶, R⁷ и R⁹ соответственно;

[Формула I]

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

R^{11a} выбран из OH, OR^A, где R^A представляет собой C₁₋₄ алкил и SO_zM, где z равно 2 или 3, и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R²⁰ и R²¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

30 R²⁰ выбран из H и R^C, где R^C представляет собой блокирующую группу;

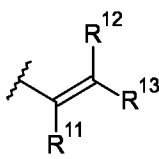
R²¹ выбран из OH, OR^A и SO_zM;

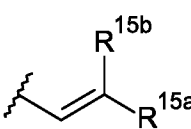
когда между C2 и C3 присутствует двойная связь, R² выбран из группы, состоящей из:

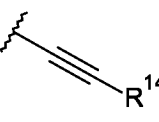
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

5 (ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

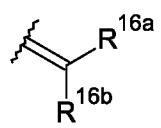
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id)  , при этом каждый из R¹¹, R¹² и R¹³ независимо выбраны из H, C₁₋₃ насыщенного алкила C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее количество атомов углерода в R² группе составляет не более чем 5;

10 (ie)  , при этом 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

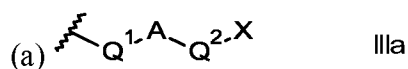
(if)  , где R¹⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, который необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

15 когда между C2 и C3 присутствует одинарная связь,

R² представляет собой  , где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила C₂₋₃ алкенила, при этом алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира или, где один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

[Формула III]

R²² имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:

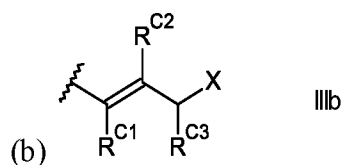


25 где A представляет собой C₅₋₇ арильную группу и одно из двух

(i) Q¹ представляет собой одинарную связь, и Q² выбран из одинарной связи и -Z-(CH₂)_n-,

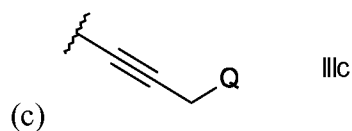
где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, и n равно от 1 до 3; или

(ii) Q¹ представляет собой -CH=CH-, и Q² представляет собой одинарную связь;



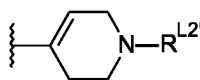
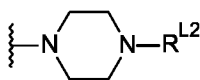
где;

5 R^{C1}, R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C₁₋₂ алкила;



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

X выбран из группы, состоящей из: O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'},

NHNH-R^{L2'}, CONHNH-R^{L2'}, , , NR^N-R^{L2'}, где R^N выбран из

10 группы, состоящей из H и C₁₋₄ алкила;

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

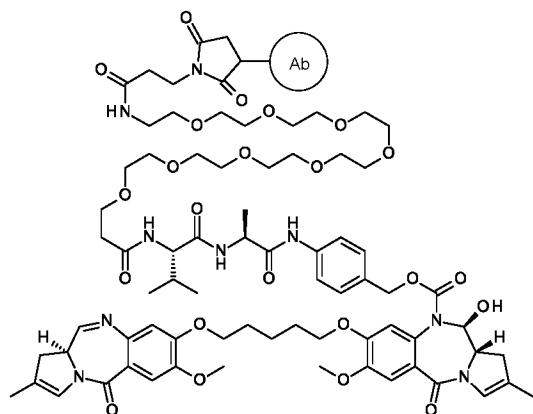
R¹⁰ и R¹¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R¹⁰ представляет собой H и R¹¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

15 R³⁰ и R³¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R³⁰ представляет собой H и R³¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25) имеет химическую структуру:



, где Ab представляет собой антитело, которое

связывается с CD19 (или CD22, или CD25), а р составляет от 1 до 8.

35. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, содержит антитело, имеющее домен VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VH, имеющего последовательность согласно SEQ ID NO: 2.
36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что антитело имеет домен VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, при этом антитело содержит последовательности CDR домена VL, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 8.
37. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, содержит антитело, имеющее домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO: 2.
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, содержит антитело, имеющее домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO: 8.
39. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.13, и/или легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.14.
40. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, представляет собой ADCx19.
41. Способ по любому из пп. 1 - 39, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, представляет собой лонкастуксимаб тецирин.
42. ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25), для применения в способе лечения по любому из предшествующих пунктов.
43. Композиция, содержащая ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC,

содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25) для применения в способе лечения по любому из предшествующих пунктов.

5 44. Композиция, содержащая ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25), и средство, содержащее антитело к CD79b.

10 45. ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25), для применения по п. 42, композиции для применения по п. 43 или композиция по п. 44, отличающиеся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, является таким, как определено в любом из пп. 33-39, и/или средство, содержащее антитело к CD79b является таким, как определено в любом из пп. 27-32.

15 46. Средство, содержащее антитело к CD79b для применения в способе лечения по любому из предшествующих пунктов.

47. Композиция, содержащая средство, содержащее антитело к CD79b для применения в способе лечения по любому из предшествующих пунктов.

20 48. Средство, содержащее антитело к CD79b для применения по п. 46 или композиция для применения по п. 42, отличающиеся тем, что средство, содержащее антитело к CD79b представляет собой полатузумаб ведотин.

25 49. Применение ADC, содержащий антитело к CD19, (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25) при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у индивидуума, при этом указанное лечение включает способ по любому из предшествующих пунктов.

30 50. Применение ADC, содержащего антитело к CD19 по п. 49, отличающееся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, является таким, как определено в любом из пп. 33-39.

51. Применение средства, содержащего антитело к CD79b при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у индивидуума, при этом указанное лечение включает способ по любому из предшествующих пунктов.

35

52. Применение средства, содержащего антитело к CD79b по п. 51, отличающееся тем, что средство, содержащее антитело к CD79b представляет собой полатузумаб ведотин.

53. Набор, содержащий:

5 первое лекарственное средство, содержащее ADC, содержащий антитело к CD19 (или ADC, содержащий антитело к CD22, или ADC, содержащий антитело к CD25);
вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства согласно способу по любому из пп. 1-41.

10 54. Набор по п. 53, отличающийся тем, что ADC, содержащий антитело к CD19, является таким, как определено в любом из пп. 28-36.

55. Набор по пп. 53 или 54, дополнительно содержащий:

15 второе лекарственное средство, содержащее средство, содержащее антитело к CD79b.

56. Набор по п. 55, отличающийся тем, что средство, содержащее антитело к CD79b представляет собой полатузумаб ведотин.

20

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Эффективность комбинации ADCx19 и Pola-V *in vitro*

Способы

25 Анализ пролиферации МТТ на клеточных линиях, подвергшихся (120 ч) воздействию возрастающих концентраций ADCx19 и Pola-V. Синергизм в момент времени 120 часов оценивали по индексу комбинации Chou-Talalay (CI) (синергизм $CI < 0,9$, аддитивный $CI = 0,9-1,1$, антагонизм/отсутствие пользы $CI > 1,1$) на активированной В-клеточной линии (ABC), клеточной линии DLBCL (TMD8), клеточной линии зародышевого центра (GCB) DLBCL (WSU-DLCL2) и клеточной линии лимфомы Беркитта (Ramos).

30

Результаты

35 ADCx19 комбинировали с средством, содержащим антитело к CD79b, полатузумабом ведотином (Pola-V), в клеточных линиях GCB и ABC-DLBCL, а также в клеточной линии лимфомы Беркитта. Синергизм был достигнут в клеточных линиях Ramos и TMD8, сочетающих ADCx19 с Pola-V (медиана CI 0,74 и 0,764 соответственно), при

этом WSU-DLCL2 демонстрировал аддитивную эффективность (медиана CI 0,96).

Данные представлены в таблицах ниже (Fa = затронутая фракция).

Таблица 1. *Клеточная линия: Ramos*

5 Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_0597

ADCx19 (пМ)	Pola-V (нг/мл)	Fa	CI	ADCx19 (пМ)	Pola-V (нг/мл)	Fa	CI
0,01	250,0	0,85	0,79	0,20	3,9	0,26	1,07
0,01	62,5	0,67	0,73	0,20	1,0	0,21	0,96
0,01	15,6	0,18	2,75	0,20	0,2	0,26	0,71
0,01	3,9	0,05	3,94	0,78	250,0	0,98	0,17
0,01	1,0	0,05	1,34	0,78	62,5	0,93	0,32
0,01	0,2	0,07	0,28	0,78	15,6	0,87	0,44
0,05	250,0	0,85	0,85	0,78	3,9	0,87	0,43
0,05	62,5	0,64	0,89	0,78	1,0	0,86	0,42
0,05	15,6	0,16	3,74	0,78	0,2	0,88	0,38
0,05	3,9	0,09	2,42	3,13	250,0	0,97	0,59
0,05	1,0	0,05	1,58	3,13	62,5	0,95	0,82
0,05	0,2	0,10	0,45	3,13	15,6	0,96	0,75
0,20	250,0	0,92	0,38	3,13	3,9	0,96	0,75
0,20	62,5	0,72	0,72	3,13	1,0	0,96	0,70
0,20	15,6	0,28	2,02	3,13	0,2	0,97	0,60

Таблица 2. *Клеточная линия: TMD8*

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_A442

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

ADCx19 (пМ)	Pola-V (нг/мл)	Fa	CI	ADCx19 (пМ)	Pola-V (нг/мл)	Fa	CI
0,025	222	0,91	0,70	6,25	8	0,17	1,09
0,025	74	0,70	0,66	6,25	3	0,12	1,32
0,025	25	0,08	2,32	25	222	0,97	0,27
0,025	8	0,01	3,87	25	74	0,93	0,21
0,025	3	0,01	1,52	25	25	0,80	0,21
0,1	222	0,90	0,73	25	8	0,61	0,30

0,1	74	0,68	0,71	25	3	0,48	0,45
0,1	25	0,05	3,42	25	222	0,99	0,38
0,1	8	0,01	3,45	25	74	0,93	0,48
0,1	3	0,01	1,74	25	25	0,77	0,75
0,39	222	0,84	1,09	25	8	0,63	1,06
0,39	74	0,62	0,86	25	3	0,57	1,22
0,39	25	0,07	2,93	50	222	0,99	0,31
0,39	8	0,01	5,67	50	74	0,95	0,48
0,39	3	0,01	3,17	50	25	0,86	0,80
1,56	222	0,90	0,74	50	8	0,76	1,17
1,56	74	0,66	0,76	50	3	0,72	1,37
1,56	25	0,17	1,48	100	222	0,98	0,23
1,56	8	0,05	2,23	100	74	0,89	0,37
1,56	3	0,02	3,51	100	25	0,88	0,22
3	222	0,93	0,97	100	8	0,89	0,14
3	74	0,73	0,82	100	3	0,86	0,16
3	25	0,31	1,04	100	222	1,00	0,25
3	8	0,07	2,28	100	74	0,98	0,31
3	3	0,03	4,17	100	25	0,93	0,71
6	222	0,96	0,73	100	8	0,86	1,30
6	74	0,80	0,70	100	3	0,84	1,44
6	25	0,53	0,74	200	222	0,99	0,49
6	8	0,19	1,60	200	74	0,99	0,35
6	3	0,12	2,19	200	25	0,98	0,39
6,25	222	0,95	0,46	200	8	0,96	0,83
6,25	74	0,84	0,37	200	3	0,95	0,90
6,25	25	0,49	0,50				

Таблица 3. Клеточная линия: *WSU-DLCL2*

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1902

ADCx19 (пМ)	Pola-V (нг/мл)	Fa	CI	ADCx19 (пМ)	Pola-V (нг/мл)	Fa	CI
0,0064	48,8	0,01	10,82	0,8	12,3	0,34	0,59

0,0064	37,0	0,28	0,53	0,8	12,2	0,51	0,38
0,0064	12,3	0,00	15,78	0,8	4,1	0,31	0,60
0,0064	12,2	0,01	2,93	0,8	3,1	0,43	0,41
0,0064	4,1	0,01	2,40	0,8	1,4	0,29	0,63
0,0064	3,1	0,01	0,96	4	48,8	0,87	0,30
0,0064	1,4	0,01	0,88	4	37,0	0,83	0,23
0,032	48,8	0,01	12,04	4	12,3	0,80	0,24
0,032	37,0	0,18	0,95	4	12,2	0,83	0,31
0,032	12,3	0,03	2,27	4	4,1	0,76	0,30
0,032	12,2	0,01	4,16	4	3,1	0,80	0,33
0,032	4,1	0,01	3,33	4	1,4	0,74	0,32
0,032	3,1	0,01	2,18	20	48,8	0,88	0,96
0,032	1,4	0,01	2,24	20	37,0	0,88	0,56
0,16	48,8	0,02	9,15	20	12,3	0,87	0,64
0,16	37,0	0,12	1,87	20	12,2	0,86	1,07
0,16	12,3	0,01	13,39	20	4,1	0,85	0,74
0,16	12,2	0,01	10,26	20	3,1	0,87	0,95
0,16	4,1	0,01	10,13	20	1,4	0,84	0,82
0,16	3,1	0,01	8,29	100	37,0	0,91	1,95
0,16	1,4	0,01	9,04	100	12,3	0,90	2,21
0,8	48,8	0,66	0,41	100	4,1	0,89	2,36
0,8	37,0	0,50	0,45	100	1,4	0,88	2,56

Пример 2: Эффективность комбинации ADCx19 и Pola-V *in vivo*

Способы

- 5 Самки мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID[®], CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCtrl, Charles River) имели возраст девять недель и диапазон массы тела (BW) от 17,3 до 24,1 г в День 1 исследования.

10 В день имплантации 1×10^7 клеток WSU-DLCL2 (0,1 мл суспензии) подкожно имплантировали в правый бок каждого испытуемого животного и опухоли контролировали по мере приближения их объемов к целевому диапазону.

Через десять дней после имплантации опухоли, обозначенной как День 1 исследования, животные были разделены на группы (n = 10) с индивидуальными объемами опухолей от 88 до 126 мм³ и средним групповым объемом опухолей от 109 до 111 мм³.

5 Все дозы носителя и ADC вводили внутривенно. путем инъекции в хвостовую вену один раз в день 1 (qd x 1). Вводимый объем составлял 0,2 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг) и был масштабирован по массе тела каждого отдельного животного.

10 Опухоли измеряли с помощью штангенциркуля два раза в неделю, и каждое животное подвергалось эвтаназии, когда его опухоль достигала конечного объема 1000 мм³ или в конце исследования, в зависимости от того, что наступало раньше. Исследование закончилось на День 62.

15 Опухоли измеряли в двух измерениях с помощью штангенциркуля, а объем рассчитывали по формуле:

Объем опухоли (мм³) = $w^2 \times l / 2$, где w = ширина и l = длина, в мм, опухоли.

20 Массу опухоли можно оценить, исходя из предположения, что 1 мг эквивалентен 1 мм³ объема опухоли.

Результаты

25 В этом исследовании Pola-V представляет собой применяемый CD79bхADC, а лонкастуксимаб тезирин представляет собой применяемый CD19хADC.

На Фиг. 1 приведен график среднего объема опухоли. В таблицах ниже представлена обобщенные данные относительно ответов на лечение в исследовании, где PR = частичный ответ, CR = полный ответ, TFS = выживание без опухоли.

30 Таблица 4

Обобщенные данные относительно ответа	PR	CR	TFS
Несущая среда	0	0	0

CD79bхADC, 1 мг/кг	3	3	1
CD19хADC, 0,25 мг/кг	3	0	0
CD19хADC, 0,5 мг/кг	2	5	3
CD79bхADC, 1 мг/кг + CD19хADC, 0,25 мг/кг	2	3	1
CD79bхADC, 1 мг/кг + CD19хADC, 0,5 мг/кг	1	8	6

Пример 3: Эффективность комбинации ADCx19 и Pola-V *in vivo*

5 Было проведено дополнительное исследование *in vivo*, подобное Примеру 2, но с использованием модели ксенотрансплантата Ramos.

Способы

10 Самки мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID[®], CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCtrl, Charles River) имели возраст восемь недель и диапазон массы тела (BW) от 15,6 до 22,9 г в День 1 исследования.

15 В день имплантации 1×10^7 клеток Ramos (0,1 мл суспензии) подкожно имплантировали в правый бок каждого испытуемого животного и опухоли контролировали по мере приближения их объемов к целевому диапазону. Все дозы носителя и ADC вводили внутривенно. путем инъекции в хвостовую вену один раз в день 1 (qd x 1). Вводимый объем составлял 0,2 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг) и был масштабирован по массе тела каждого отдельного животного.

20 Через четырнадцать дней после имплантации опухоли, обозначенной как День 1 исследования, животные были разделены на группы (n = 10) с индивидуальными объемами опухолей от 108 до 144 мм³ и средним групповым объемом опухолей от 130 до 134 мм³.

25 Опухоли измеряли с помощью штангенциркуля два раза в неделю, и каждое животное подвергалось эвтаназии, когда его опухоль достигала конечного объема 1000 мм³ или в конце исследования, в зависимости от того, что наступало раньше. Исследование закончилось на День 62.

Результаты

Таблица 5

Обобщенные данные относительно ответа	PR	CR	TFS
Несущая среда	0	0	0
CD79bхADC, 2 мг/кг	0	0	0
CD19хADC, 0,3 мг/кг	0	0	0
CD19хADC, 0,6 мг/кг	0	7	7
CD79bхADC, 2 мг/кг + CD19хADC, 0,3 мг/кг	1	0	0
CD79bхADC, 2 мг/кг + CD19хADC, 0,6 мг/кг	0	10	9

5

In vivo, комбинация CD19хADC с CD79bхADC привела к улучшению противоопухолевой активности и повышению частоты ответов на моделях ксенотрансплантата WSU-DLCL2 и Ramos. Комбинация переносилась достаточно хорошо в обеих моделях. Перенос этих доклинических данных в клинические условия в настоящее время изучается в исследовании фазы I, оценивающем безопасность и переносимость лонкастуксимаба тезирина в комбинации с полатузумабом ведотином у пациентов с r/r NHL (NCT04970901).

10

Пример 4: Эффективность комбинации SG3199 (PBD) и MMAE *in vitro*

15 Авторы протестировали комбинацию отдельных активных нагрузок, используемых в CD19хADC (PBD SG3199) и CD79bхADC (монометилауристатин E (MMAE)). Это осуществляли по существу так же, как в Примере 1, на клетках TMD8. Клетки высевали с плотностью 50 000 клеток/мл. Авторы использовали SG3199 и MMAE со следующим титрованием: SG3199 – последовательное титрование по 7 точкам 1 к 4 от 230 пМ до 0,06

20 пМ; MMAE – последовательное титрование по 7 точкам 1 к 3 от 50 нМ до 0,08 нМ.

Клетки инкубировали в течение 24 часов, а затем измеряли жизнеспособность с помощью анализа CellTiterGlo.

25 Для анализа результатов данные сначала корректировали на холостой опыт (из каждого

значения данных вычитали среднее значение холостого опыта в 3 повторностях). Для анализа GraphPad, каждую повторность нормализовали по отношению к необработанным клеткам (среднее из 3 повторностей). Данные анализировали с помощью GraphPad Prism для генерации кривой доза-эффект с Log концентрацией лекарственного средства по оси X и жизнеспособностью клеток (%) по оси Y. Для анализа CalcuSyn среднее значение 3 повторностей корректировали по отношению к необработанным клеткам

Медиана индекса комбинации Chou-Talalay (CI) составила 0,85 (<0,9 указывает на синергизм).

10

Таблица 6

SG3199 (пМ)	ММАЕ (нг/мл)	Fa	CI	SG3199 (пМ)	ММАЕ (нг/мл)	Fa	CI
0,06	0	0,12	N/A	0,06	0,08	0,12	1,65
0,23	0	0,16	N/A	0,23	0,08	0,05	434,19
0,90	0	0,15	N/A	0,90	0,08	0,19	0,58
3,6	0	0,15	N/A	3,6	0,08	0,16	5,16
14,4	0	0,19	N/A	14,4	0,08	0,17	12,16
57,5	0	0,23	N/A	57,5	0,08	0,34	0,22
230	0	0,46	N/A	230	0,08	0,47	0,03
0	0,08	0,11	N/A	0,06	0,2	0,13	2,06
0	0,2	0,17	N/A	0,23	0,2	0,14	2,22
0	0,6	0,27	N/A	0,90	0,2	0,16	2,08
0	1,9	0,29	N/A	3,6	0,2	0,11	69,07
0	5,6	0,38	N/A	14,4	0,2	0,16	18,45
				57,5	0,2	0,33	0,39
				230	0,2	0,51	0,02

15

SG3199 (пМ)	MMAE (нг/мл)	Fa	CI	SG3199 (пМ)	MMAE (нг/мл)	Fa	CI
0,06	0,6	0,27	0,53	0,06	5,6	0,38	1,23
0,23	0,6	0,29	0,40	0,23	5,6	0,40	0,98
0,90	0,6	0,31	0,29	0,90	5,6	0,41	0,85
3,6	0,6	0,23	1,26	3,6	5,6	0,34	1,93
14,4	0,6	0,29	0,60	14,4	5,6	0,39	1,12
57,5	0,6	0,37	0,23	57,5	5,6	0,49	0,37
230	0,6	0,54	0,03	230	5,6	0,62	0,09
0,06	1,9	0,32	0,79				
0,23	1,9	0,29	1,18				
0,90	1,9	0,32	0,83				
3,6	1,9	0,28	1,36				
14,4	1,9	0,29	1,32				
57,5	1,9	0,42	0,30				
230	1,9	0,59	0,04				

Пример 5: Эффективность комбинации ADCx25 и Pola-V *in vitro*

Способы

Анализ пролиферации МТТ на клеточных линиях, которые будут подвергаться (120 часов) воздействию возрастающих концентраций ADCx25 и Pola-V. Синергизм в момент времени 120 часов будет оцениваться по индексу комбинации Chou-Talalay (CI) (синергизм CI < 0,9, аддитивный CI = 0,9-1,1, антагонизма/отсутствия пользы CI > 1,1).

10 **Пример 6: Эффективность комбинации ADCx25 и Pola-V *in vivo***

Способы

Самки мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID[®], CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrI, Charles River) будут иметь возраст девять недель и диапазон массы тела (BW) от 17,3 до 24,1 г в День 1 исследования.

15

Исследование далее будет проводиться согласно Примерам 2 и 3.

Пример 7: Эффективность комбинации ADCx22 и Pola-V *in vitro*

Способы

Анализ пролиферации МТТ на клеточных линиях, подвергшихся (120 ч) воздействию возрастающих концентраций ADCx22 и Pola-V. Синергизм в момент времени 120 часов будет оцениваться по индексу комбинации Chou-Talalay (CI) (синергизм $CI < 0,9$, аддитивный $CI = 0,9-1,1$, антагонизм/отсутствие пользы $CI > 1,1$) на клеточной линии зародышевого центра (GCB) DLBCL (WSU-DLCL2) и клеточной линии лимфомы Беркитта (Ramos).

Пример 8: Эффективность комбинации ADCx22 и Pola-V *in vivo*

10 Способы

Самкам мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID[®], CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrI, Charles River) будут подкожно имплантированы в правый бок каждого подопытного животного клетки WSU-DLCL2 или клетки Ramos, и опухоли будут контролироваться по мере приближения их объемов к целевому

15 диапазону.

Исследование далее будет проводиться согласно Примерам 2 и 3.

20 Ряд публикаций процитирован выше для более полного описания и характеристики настоящего изобретения и уровня техники, к которому может относиться изобретение, представленное в данном документе. Полнота каждой из ссылок, упомянутых в данном описании, включена в данный документ посредством ссылки.

25 **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ЧАСТЬ ОПИСАНИЯ**

SEQ ID NO. 1 (RB4v1.0 VH):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYTFSTNWMHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYT
NYNQNFQGGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYAMDYWGQGT
30 SVTVS

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

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYTFSTNWMHWVKQAPGQGLEWIGEIDPSDSYT
NYNQNFQGGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYAMDYWGQGT
35 SVTVS

SEQ ID NO. 3 (B43 VH):

QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDT
NYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLRSEDSAVYSCARRETTTVGRYYYYAMDYWG
5 QGTTVT

SEQ ID NO. 4 (HD37 VH):

QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGD
TNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYYAMDYW
10 GQGTSVTVS

SEQ ID NO. 5 (4G7 VH):

EVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYYGSRVFDYWGGTT
15 LTVS

SEQ ID NO. 6 (FMC63 VH):

EVKLQESGPELVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYY
NSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVT
20 VS

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

EIVLTQSPAIMASPGERVMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPA
RFSGSGSGTSSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIK
25

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

EIVLTQSPAIMASPGERVMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPA
RFSGSGSGTSSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIK
30

SEQ ID NO. 9 (B43 VK):

ELVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLS
GIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGKLEIK
35

SEQ ID NO. 10 (HD37 VK):

DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLS

GIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 11 (4G7 VK):

DIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLNSNGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLAS
5 GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTEGAGTKLELK

SEQ ID NO. 12 (FMC63 VK):

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS
10 RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT

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

QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFSTSNWMHWVKQAPGGLEWIGEIDPSDSYT
NYNQNFGQKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYAMDYWGQGT
SVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
15 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

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

EIVLTQSPAISASPERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPA
RFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLT
25 KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO. 15 (evi-5 POLA.VH-h1.HC):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVRQAPGKGLEWIGEILPGGGDTN
YNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGTLLVTVSS
30 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
35 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO. 16 (evi-5 POLA.VL-hk.LC):

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDYEGDSFLNHWYQQKPGKAPKLLIYAASNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI
5 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF

SEQ ID NO. 17 (evi-5 POLA.VH):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVRQAPGKGLEWIGEILPGGGDTN
10 YNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO. 18 (evi-5 POLA.VL):

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDYEGDSFLNHWYQQKPGKAPKLLIYAASNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGQGTKVEIK
15

SEQ ID NO. 19 (evi-5 POLA.VH.CDR1):

SYWIE

SEQ ID NO. 20 (evi-5 POLA.VH.CDR2):

20 EILPGGGDTNYNEIFKG

SEQ ID NO. 21 (evi-5 POLA.VH.CDR3):

RVPIRLDY

25 SEQ ID NO. 22 (evi-5 POLA.VL.CDR1):

KASQSVDYEGDSFLN

SEQ ID NO. 23 (evi-5 POLA.VL.CDR2):

AASNLES
30

SEQ ID NO. 24 (evi-5 POLA.VL.CDR3):

QQSNEDPLT

SEQ ID NO. 25 (AB12 VH):

35 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVEN

YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARKDWFYWGQGLVTVSSAS
TKGPSVFPLA

SEQ ID NO. 26 (AB12 VL):

5 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP

SEQ ID NO. 27 (VH CDR1):

RYIIN

10

SEQ ID NO. 28 (VH CDR2):

RIIPILGVENYAQKFQG

SEQ ID NO. 29 (VH CDR3):

15 KDWFDY

SEQ ID NO. 30 (VL CDR1):

RASQSVSSYLA

20 SEQ ID NO. 31 (VL CDR2):

GASSRAT

SEQ ID NO. 32 (VL CDR3):

25 QQYGSSPLT

SEQ ID NO. 33 (Эпратузумаб VH):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWIGYINPRNDY
TEYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTA FYFCARRDITTFYWGQG

30

SEQ ID NO. 34 (Эпратузумаб VL):

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMSCKSSQSVLYSANHKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWAS
TRESGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLPEDIATYYCHQYLSSWTFGGQ

35 SEQ ID NO. 35 (Эпратузумаб.VH.CDR1):

YTFTSYWLH

SEQ ID NO. 36 (Эпратузимаб.VH.CDR2):

WIGYINPRNDYTEY

5

SEQ ID NO. 37 (Эпратузимаб.VH.CDR3):

RRDITTFY

10 SEQ ID NO. 38 (Эпратузимаб.VL.CDR1):

QSVLYSANHKNYLA

SEQ ID NO. 39 (Эпратузимаб.VL.CDR2):

LLIYWASTRES

15

SEQ ID NO. 40 (Эпратузимаб.VL.CDR3):

HQYLSSW

SEQ ID NO. 41 (EMabC220-HC):

20 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWIGYINPRNDY
TEYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDYAFYFCARRDITTFYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTVPPVPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
25 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO. 42 (EMabC220-LC):

30 DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMSCKSSQSVLYSANHKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWAS
TRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCHQYLSSWTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY
SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGES

35 SEQ ID NO. 43 (IgG1 HC константная область)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
5 DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO. 44 (IgG1 HC константная область, BJ C→V)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
10 GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTVPPVPPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

15

SEQ ID NO. 45 (κLC константная область)

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20 SEQ ID NO. 46 (κLC константная область, C105S)

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGES

SEQ ID NO. 47 (λLC константная область)

25 KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO. 48 (λLC константная область, C102S)

KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
30 NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTESS

35

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения в способе лечения нарушения у индивидуума, при этом способ включает введение индивидууму эффективного количества ADC и полатузумаба ведотина.
2. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по п. 1, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения.
3. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по п. 2, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения ADC, если индивидуум получал лечение полатузумабом ведотином.
4. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по п. 2, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения ADC, если индивидуум получает лечение полатузумабом ведотином.
5. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум является рефрактерным к лечению или дополнительному лечению полатузумабом ведотином.
6. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения в способе лечения нарушения у индивидуума, причем способ включает:
 - (i) выбор индивидуума, подходящего для лечения с помощью способа по любому из пп. 3-5; и
 - (ii) введение индивидууму эффективного количества ADC.
7. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к

CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по п. 6, дополнительно включающий введение полатузумаба ведотина в комбинации с ADC.

8. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из пп. 1-5 или 7, отличающийся тем, что лечение включает введение ADC перед полатузумабом ведотином, одновременно с полатузумабом ведотином или после полатузумаба ведотина.

9. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического средства.

10. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум является человеком.

11. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у индивидуума имеется нарушение или было установлено, что у него имеется нарушение.

12. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по п. 11, отличающийся тем, что у индивидуума имеется рак или было установлено наличие рака, который экспрессирует CD19 или CD19+ неопухолевые клетки, ассоциированные с опухолью, такие как CD19+ инфильтрирующие клетки.

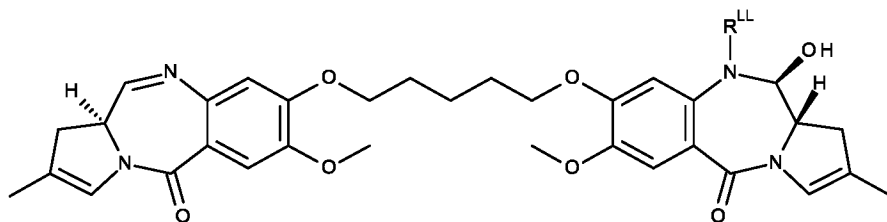
13. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум проходит лечение полатузумабом ведотином.

14. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум прошел лечение полатузумабом ведотином.

15. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индивидуум является рефрактерным к лечению или дополнительному лечению полатузумабом ведотином.
16. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что лечение характеризуется повышенной эффективностью по сравнению с монотерапией либо ADC, либо только полатузумабом ведотином.
17. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что нарушение представляет собой пролиферативное заболевание.
18. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по п. 17, отличающийся тем, что нарушение характеризуется наличием новообразования, содержащего CD19+ клетки.
19. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что нарушение представляет собой рак.
20. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что нарушение выбрано из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоцитарную лимфому (CLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), а также лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая синдром Рихтера, и острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

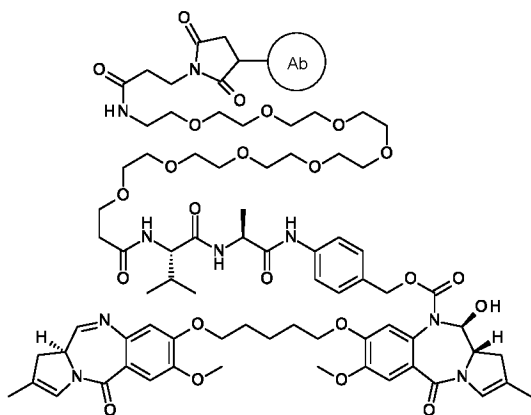
21. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что антитело содержит CDR с SEQ ID No: 2 и 8.

22. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина (PBD), для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что PBD имеет формулу (III):



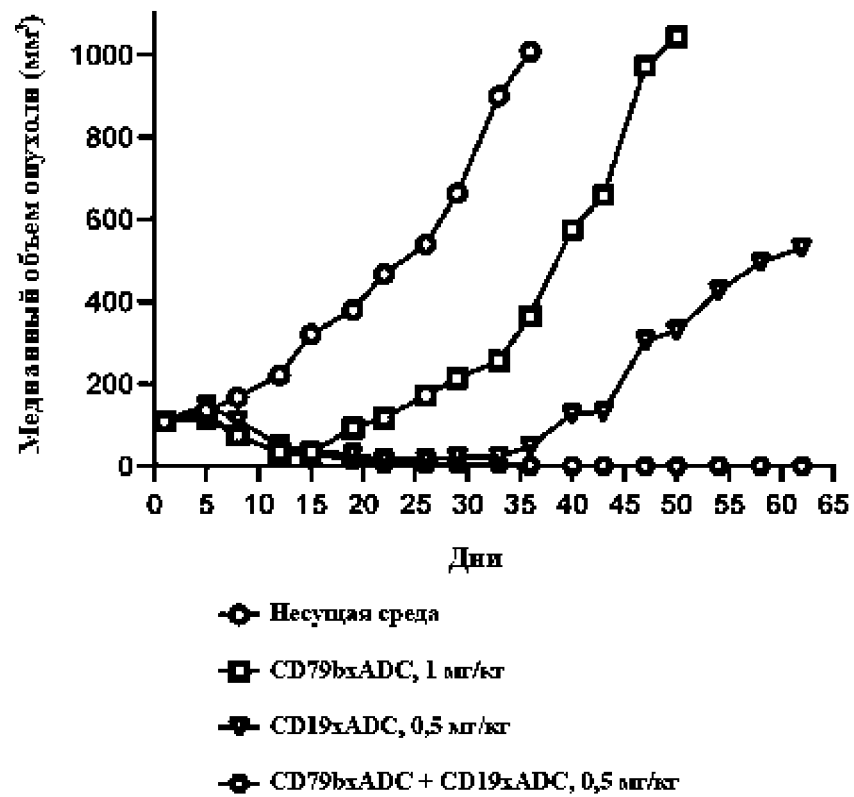
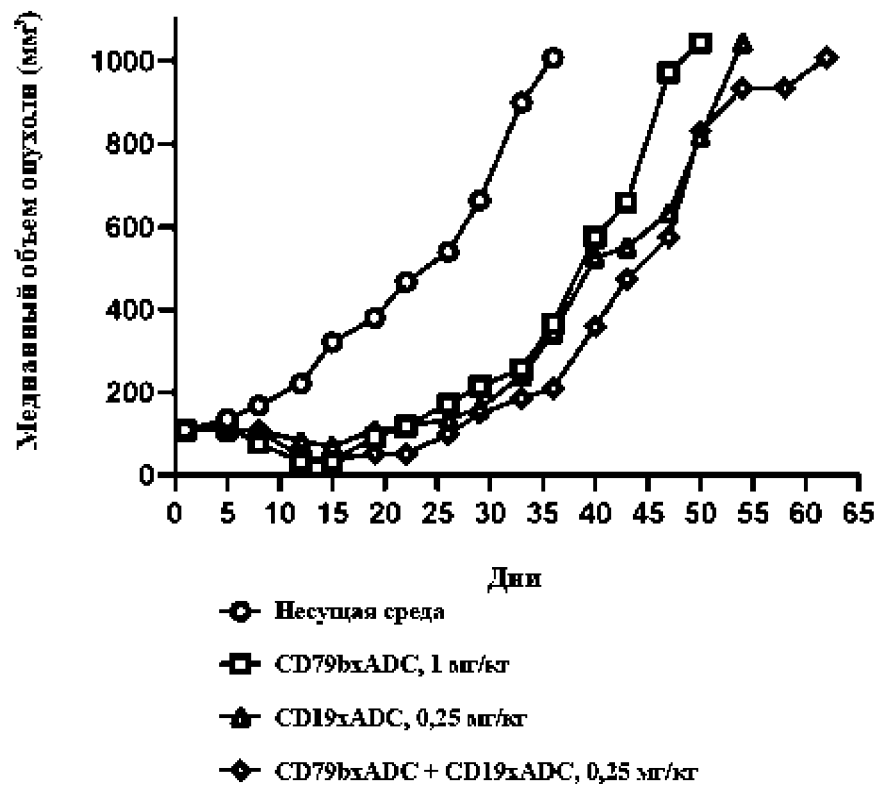
где R^{LL} представляет собой линкер для соединения с антителом.

23. Конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ADC имеет следующую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD19.

24. Композиция, содержащая (i) конъюгат «антитело-лекарственный препарат» (ADC), содержащий антитело к CD19 и димер пирролобензодиазепина (PBD), необязательно при этом PBD соответствует определению в п. 22, необязательно при этом антитело к CD19 содержит CDR с SEQ ID No: 2 и 8; и (ii) полатузумаб ведотин.



Фигура 1