

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490967 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.10

(51) Int. Cl. A61P 35/02 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.10.14

(54) ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ CD19-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПРИВЛЕКАЮЩИХ Т-КЛЕТКИ АНТИТЕЛ

(31) 63/256,056; 63/281,992

(72) Изобретатель:  
Цугмайер Герхард (DE)

(32) 2021.10.15; 2021.11.22

(33) US

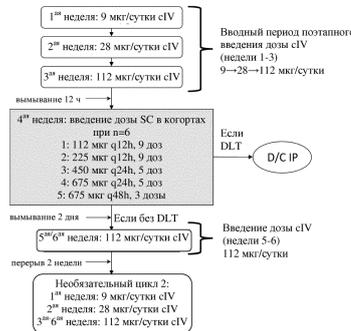
(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/EP2022/078638

(87) WO 2023/062188 2023.04.20

(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН РИСЕРЧ (МЮНИК) ГМБХ  
(DE)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к области средств медицинского лечения, в частности к способам подкожного введения биспецифического антитела CD19xCD3.



202490967

A1

A1

202490967

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580884EA/032

### ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ CD19-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПРИВЛЕКАЮЩИХ Т- КЛЕТКИ АНТИТЕЛ

[0001] Настоящее изобретение относится к способу лечения пациентов, страдающих гемобластозом, в частности, лейкозом или лимфомой, с помощью подкожного введения привлекающего Т-клетки активатора, содержащего CD19-связывающий домен.

#### Предпосылки изобретения

[0002] Для средств иммунотерапии рака требуется, чтобы целевой антиген был прочно связан с поверхностью раковых клеток, чтобы быть активными. Путем связывания с поверхностной мишенью, иммунотерапевтические средства, содержащие связывающие домены, специфичные по отношению к раковому антигену-мишени, могут напрямую доставлять сигнал уничтожения раковой клетке или опосредованно, например, путем привлечения цитотоксической Т-клетки, в случае если это лекарственное средство, привлекающее Т-клетки (привлекающий Т-клетки активатор). В идеальном сценарии лечения целевой антиген присутствует в избытке и доступен на каждой раковой клетке и отсутствует, экранирован или гораздо менее распространен на нормальных клетках. Альтернативно целевой антиген может быть ограничен определенной линией нормальных клеток и раковых клеток, полученных из нее, при этом истощение положительных в отношении целевого антигена нормальных клеток является переносимым, например, вследствие их восстановления из отрицательных в отношении целевого антигена стволовых клеток. Эти ситуации создают основу для терапевтического окна, в котором определенное количество терапевтического средства на основе иммунотерапевтического средства обеспечивает эффективное поражение раковых клеток, но щадит нормальные клетки.

[0003] Хотя антитела, которые могут образовывать один из классов иммунотерапевтических средств, и другие терапевтические средства, которые содержат домены антител или другие общеизвестные производные антител и их фрагменты, являются эффективными средствами лечения многих нарушений, в частности, рака, их введение не обязательно лишено побочных эффектов. Неблагоприятные эффекты могут вызвать обратимое или необратимое изменение состояния здоровья пациента. Поскольку неблагоприятные эффекты потенциально могут быть вредными и привести к прерыванию критически важной терапии, крайне желательно их избегать. В клинических исследованиях можно провести общее различие между неблагоприятными эффектами (АЕ) и серьезными неблагоприятными эффектами (SAE). В частности, неблагоприятные эффекты можно классифицировать по 5 классам в соответствии с Общими терминологическими критериями неблагоприятных явлений (CTCAE), версией 4. Степень 1 относится к легким АЕ, степень 2 к умеренным АЕ, степень 3 к тяжелым АЕ, степень 4 к опасным для жизни или инвалидизирующим АЕ, при этом степень 5 означает смерть,

связанную с АЕ. Неблагоприятным эффектом, наблюдаемым при терапии на основе антитела, является возникновение неблагоприятных эффектов, связанных с инфузией, таких как синдром высвобождения цитокинов (“CRS”). Другими неблагоприятными побочными эффектами, описанными как ассоциированные с CRS, являются утомляемость, рвота, тахикардия, гипертония, боль в спине, а также неврологические реакции центральной нервной системы (реакции ЦНС), такие как судороги, энцефалопатия, отек мозга, асептический менингит и головная боль. Побочные эффекты, которые возникают по времени отдельно от CRS, часто через несколько дней, являются неврологическими побочными эффектами. Хотя симптомы CRS и неврологические неблагоприятные явления могут напоминать друг друга, их возникновение весьма различно, как известно в данной области.

[0004] Высвобождение цитокинов и неврологические реакции наблюдались не только при связывании моноклональных антител с рецептором Т-клеток, но также при связывании биспецифического одноцепочечного привлекающего Т-клетки активатора CD19xCD3 с частью CD3 рецептора Т-клеток (обозначаемого блинатумомаб (MT103) или AMG 103).

[0005] Блинатумомаб представляет собой рекомбинантный биспецифический одноцепочечный привлекающий Т-клетки активатор CD19xCD3, направленный на злокачественные образования из В-клеток, который связывается с CD19 на поверхности почти всех В-клеток и В-опухолевых клеток и одновременно может привлекать Т-клетку, тем самым запуская Т-клетку для уничтожения целевых В-клетки или В-опухолевой клетки. Блинатумомаб состоит из четырех переменных доменов иммуноглобулина, собранных в одну полипептидную цепь. Два переменных домена образуют сайт связывания CD19, антигена клеточной поверхности, экспрессируемого на большинстве В-клеток и В-опухолевых клеток. Два других переменных домена образуют сайт связывания комплекса CD3 на Т-клетках. Блинатумомаб (торговое название: Blynicyto<sup>®</sup>) разработан для направления цитотоксических или разрушающих клетки Т-клеток организма против опухолевых клеток и является первой молекулой ViTE<sup>®</sup> (биспецифический привлекающий Т-клетки активатор), которая получила одобрение на рынке.

[0006] Как описано, например, в WO 99/54440, неблагоприятные эффекты наблюдались в исследовании, проведенном с применением блинатумомаба в виде повторных болюсных инфузий пациенту с хроническим лимфолейкозом из В-клеток (В-CLL). С целью попытки лучше справиться с этими нежелательными побочными эффектами, способ введения привлекающего Т-клетки активатора CD19xCD3 был изменен таким образом, что его переключили с болюсной инфузии на непрерывное внутривенное введение указанного антитела в течение более длительного периода времени.

[0007] Согласно данным согласования Европейского медицинского агентства (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>), Blynicyto

предоставляется путем инфузии (капельного введения) в вену с помощью насосного устройства. Для лечения рецидивирующего или рефрактерного ALL из В-клеток-предшественников Blnicyto вводят инфузией непрерывно в течение четырехнедельного цикла лечения. Каждый цикл разделен двухнедельным интервалом без лечения. Пациенты, у которых нет признаков рака после двух циклов, могут получить до трех дополнительных циклов Blnicyto, если польза от лечения превышает риски для пациента. Для лечения пациентов с минимальным остаточным заболеванием (MRD) доза зависит от веса тела пациента. Blnicyto вводят непрерывно инфузией в течение четырехнедельного цикла лечения. После получения первого индукционного цикла пациенты могут пройти до трех дополнительных циклов лечения, каждый из которых предоставляется после двухнедельного интервала без лечения.

[0008] Таким образом, хотя иммунотерапевтические средства и, в частности, блинатумомаб, оказались чрезвычайно эффективными и безопасными, пациентам по-прежнему требуются длительные периоды госпитализации. Таким образом, было бы очень полезно найти безопасный и эффективный способ введения иммунотерапевтических средств, особенно блинатумомаба, таким образом, который был бы более удобен для пациентов, предпочтительно такой способ введения, который позволял бы проводить периоды лечения полностью или частично за пределами больницы. Предотвращение госпитализации пациентов также снижает потребность в обученном персонале во время лечения, тем самым снижая затраты на лечение. Более предпочтительно, чтобы такие способы также не требовали ношения пациентом нательных устройств, таких как насосные устройства. Это исключает риск инфекций, связанных с устройством, и снижает тяжесть реакций, связанных с инфузией. Одним из способов введения для решения этих проблем может быть подкожное введение блинатумомаба. Подкожное введение помогает предотвратить проблемы, связанные с инфузионным насосом cIV, например, передозировку, вызванную неправильными настройками насоса и окклюзией внутривенных линий. Кроме того, хотя были начаты клинические испытания подкожного введения блинатумомаба (например, в клинических исследованиях NCT02961881 и NCT04521231), безопасный и эффективный режим введения дозы для соответствующего лечения пациентов с точки зрения приемлемого режима введения дозы до сих пор был неизвестен. Таким образом, одной из основных целей, лежащих в основе настоящего изобретения, было обеспечение безопасного и эффективного способа введения блинатумомаба с переносимыми побочными эффектами, например, отсутствием или лишь незначительными и управляемыми симптомами CRS, путем подкожного введения, который не требует длительных, то есть дорогостоящих и психологически сложных стационарных средств лечения. Кроме того, с помощью способов по настоящему изобретения в равной степени можно избежать вариантов амбулаторного лечения с использованием портативных устройств, с которыми часто трудно обращаться, что также можно осуществлять в условиях сообщества, а не в больницах. Это приведет к общему улучшению в отношении удобства пациентов и

качества их жизни, связанного со здоровьем. Кроме того, для эффективного и безопасного режима введения дозы было бы также полезно улучшить фармакокинетический профиль лекарственного средства, т.е. продлить период времени, в течение которого лекарственное средство, такое как блинатумомаб, присутствует и может оказывать свои фармакологические эффекты у пациента, подлежащего лечению. Расширение фармакокинетического профиля означает, что интервал между введением двух отдельных доз лекарственного средства может быть увеличен. В то же время профили активации и распределения Т-клеток не должны быстро достигать пика, а затем снижаться, а увеличиваться более медленными темпами и достигать профилей, подобных плато. Это было бы предпочтительно с точки зрения предотвращения или уменьшения неблагоприятных явлений, таких как CRS и/или нейротоксические побочные эффекты. Вышеупомянутые цели были достигнуты с помощью объекта настоящего изобретения.

\*\*\*

[0009] Следует отметить, что применяемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на “реагент” включает один или несколько таких различных реагентов, а ссылка на “способ” включает ссылку на эквивалентные этапы и способы, известные среднему специалисту в данной области, которые можно модифицировать или использовать вместо способов, описанных в данном документе.

[0010] Если не указано иное, то термин “по меньшей мере”, предшествующий последовательности элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в последовательности. Специалистам в данной области будут понятны или они будут способны определить посредством проведения только обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются настоящим изобретением.

[0011] Во всем данном описании и следующей за ним формуле изобретения, если по контексту не требуется иное, слово “содержать” и его варианты, такие как “содержит” и “содержащий”, будут понимать как подразумевающие включение указанного целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение какого-либо другого целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий. В каждом случае любой из терминов “содержащий”, “состоящий по сути из” и “состоящий из” можно заменить любым из оставшихся двух терминов.

[0012] В тексте данного описания цитируются несколько документов. Ничто в данном документе не должно быть истолковано как признание того, что изобретение не имеет права предшествовать раскрытию публикаций и патентов, цитируемых в тексте данного описания (включая все патенты, патентные заявки, научные публикации, спецификации производителя, инструкции и т. д.). В тех случаях, когда цитированный материал противоречит настоящему описанию или не согласуется с ним, настоящее

описание имеет преимущественную силу перед любым таким материалом.

### **Подробное описание**

[0013] В 1<sup>м</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести лимфомы или лейкоза у пациента с применением привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции, связывающейся с CD19, и включающему стадии:

- введения указанной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции указанному пациенту в первом цикле лечения;
- где по меньшей мере две отдельные дозы первого количества указанной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции вводят подкожно в первый предварительно определенный период;
- где необязательно по меньшей мере две отдельные дозы второго количества указанной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции вводят подкожно во второй предварительно определенный период.

[0014] Используемые в данном документе термины “первое количество”, “второе количество” и т. д. определяют отдельные количества лекарственного средства, например, блинатумомаба, которое вводится в данный момент времени. Другими словами, объединенные “количества” лекарственного средства будут вводиться в течение периода времени, который в целях настоящего изобретения определяется как “предварительно определенный период”, которому предшествует конкретное число. Это означает, что авторы настоящего изобретения определили соответствующие периоды, в течение которых полезно вводить лекарственный препарат, и тем самым обеспечили “предварительно определенный(-ые) период(ы)”, которые применяются на этапах способов и в вариантах применения настоящего изобретения. Следовательно, “цикл лечения” состоит из различных “предварительно определенных периодов”.

[0015] Во 2<sup>м</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере один дополнительный цикл лечения предшествует указанному первому циклу лечения и/или следует за ним. Дополнительный цикл лечения может либо предшествовать первому циклу лечения, либо следовать за ним, либо и то и другое. В вариантах осуществления лекарственный препарат, вводимый в первом цикле лечения, идентичен лекарственному препарату в предыдущем и/или последующем циклах. Лекарственный препарат в этих циклах можно вводить с применением другого или одного и того же способа введения, т.е. лекарственное средство можно вводить подкожно, как в первом цикле лечения, или его можно вводить, например, внутривенно. В дополнительных вариантах осуществления лекарственный препарат предусматривает введение средства, истощающего В-клетки, в частности, привлекающего Т-клетки активатора, такого как блинатумомаб.

[0016] В 3<sup>м</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где третий предварительно определенный период без лечения предшествует указанному первому циклу лечения

и/или следует за ним.

[0017] В 4<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где четвертый предварительно определенный период без лечения следует за указанным первым предварительно определенным периодом.

[0018] В 5<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первое количество вводят в от 2 до 9 дозах.

[0019] В 6<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый предварительно определенный период составляет от 5 до 9 дней, в частности, 7 дней.

[0020] В 7<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где первое количество составляет или от 10 до 80 мкг, или от 20 до 80 мкг, в частности, от 30 до 75 мкг.

[0021] В 8<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-6<sup>го</sup>, где первое количество составляет или от 100 мкг до 800 мкг, или от 200 до 700 мкг, в частности, приблизительно 112 мкг, 225 мкг, 450 мкг или 675 мкг.

[0022] В 9<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-7<sup>го</sup>, где второй предварительно определенный период составляет от 1 до 28 дней, в частности, от 1 до 21 дня.

[0023] В 10<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-7<sup>го</sup> и 9<sup>го</sup>, где второе количество составляет от 200 до 300 мкг, в частности, от 225 до 275 мкг, более конкретно 250 мкг.

[0024] В 11<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-7<sup>го</sup> и 9<sup>го</sup>-10<sup>го</sup>, где второе количество вводят от 2 до 5 раз в неделю, в частности, 3 раза в неделю.

[0025] В 12<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-7<sup>го</sup> и 9<sup>го</sup>-11<sup>го</sup>, где количество, вводимое в течение по меньшей мере одного последующего цикла, составляет от 200 до 300 мкг, в частности, от 225 до 275 мкг, более конкретно 250 мкг.

[0026] В 13<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-7<sup>го</sup> и 9<sup>го</sup>-12<sup>го</sup>, где количество в по меньшей мере одном последующем цикле вводят от 2 до 5 раз в неделю, предпочтительно 3 раза в неделю, которое необязательно вводят подкожно.

[0027] В 14<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция связывается с CD3.

[0028] В 15<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция, связывается с CD3 человека и макака, в частности, с эписилон-цепью комплекса CD3.

[0029] В 16<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция представляет собой одноцепочечный полипептид.

[0030] В 17<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция содержит области CDR, приведенные под SEQ ID NO: 11-22.

[0031] В 18<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция содержит области VH и VL, приведенные под SEQ ID NO: 3, 5, 7 и 9.

[0032] В 19<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где лимфома или лейкоз выбраны из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы и острого лимфобластного лейкоза.

[0033] В 20<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пациента подвергали по меньшей мере одному из следующих средств лечения, предшествующих схеме подкожного введения, изложенной в любом из предыдущих вариантов осуществления, где указанные предшествующие средства лечения выбраны из группы, состоящей из введения сIV средства, истощающего В-клетки, в частности, блинатумомаба, введения средства терапии на основе Т-клеток с CD19-специфическим CAR и/или введения средства, нацеливающего на CD20, необязательно предшествующих или в комбинации с химиотерапией.

[0034] В 21<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-7<sup>го</sup>, 9<sup>го</sup>-20<sup>го</sup>, где первое количество составляет от 30 до 50 мкг, в частности, 40 мкг, и пациент страдает (рецидивирующим/рефрактерным) острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток.

[0035] В 22<sup>М</sup> варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления из 1<sup>го</sup>-6<sup>го</sup> и 8<sup>го</sup>, 14<sup>го</sup>-20<sup>го</sup>, где пациент страдает (рецидивирующей/рефрактерной, R/R) индолентной неходжкинской лимфомой.

[0036] В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослого пациента, страдающего рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток (R/R B-ALL), с помощью блинатумомаба, включающему стадии:

- выбора пациента, страдающего R/R B-ALL;
  - введения блинатумомаба подкожно указанному пациенту в первом цикле лечения, продолжительность которого составляет 34 дня, и он включает 26-дневный период лечения и 8-дневный интервал без лечения,
    - где указанный пациент получает 40 мкг блинатумомаба SC один раз в день в дни 1-7, а затем 250 мкг 3 раза в неделю (MWF) в дни 8-26;
- затем следует по меньшей мере один дополнительный цикл, в котором указанный пациент получает 250 мкг 3 раза в неделю в течение всего периода лечения.

[0037] В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослого пациента, страдающего рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток (R/R B-ALL), с помощью блинатумомаба, включающему стадии:

- выбора пациента, страдающего R/R B-ALL;
- введения блинатумомаба подкожно указанному пациенту в первом цикле лечения, продолжительность которого составляет 34 дня, и он включает 26-дневный период лечения и 8-дневный интервал без лечения,
  - где указанный пациент получает 120 мкг блинатумомаба SC один раз в день в дни 1-7, а затем 250 мкг 3 раза в неделю (MWF) в дни 8-26;
  - необязательно последующего по меньшей мере одного дополнительного цикла, в котором указанный пациент получает 250 мкг 3 раза в неделю в течение всего периода лечения.

[0038] В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослого пациента, страдающего рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток (R/R B-ALL), с помощью блинатумомаба, включающему стадии:

- выбора пациента, страдающего R/R B-ALL;
- введения блинатумомаба подкожно указанному пациенту в первом цикле лечения, продолжительность которого составляет 34 дня, и он включает 26-дневный период лечения и 8-дневный интервал без лечения,
  - где указанный пациент получает 250 мкг блинатумомаба SC один раз в день в дни 1-7, а затем 500 мкг 3 раза в неделю (MWF) в дни 8-26;
  - необязательно последующего по меньшей мере одного дополнительного цикла, в котором указанный пациент получает 500 мкг 3 раза в неделю в течение всего периода лечения.

[0039] В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослого пациента, страдающего рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток (R/R B-ALL), с помощью блинатумомаба, включающему стадии:

- выбора пациента, страдающего R/R B-ALL;
- введения блинатумомаба подкожно указанному пациенту в первом цикле

лечения, продолжительность которого составляет 34 дня, и он включает 26-дневный период лечения и 8-дневный интервал без лечения,

- где указанный пациент получает 500 мкг блинатумомаба SC один раз в день в дни 1-7, а затем 1000 мкг 3 раза в неделю (MWF) в дни 8-26;

- необязательно последующего по меньшей мере одного дополнительного цикла, в котором указанный пациент получает 1000 мкг 3 раза в неделю в течение всего периода лечения.

[0040] В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослого пациента, страдающего рецидивирующей или рефрактерной индолентной неходжкинской лимфомой (NHL), с помощью блинатумомаба, включающему стадии:

- выбора пациента, страдающего рецидивирующей или рефрактерной индолентной NHL;

- введения блинатумомаба подкожно указанному пациенту в первом цикле лечения, продолжительность которого составляет от 5 до 6 недель, в течение приблизительно 6 дней,

- где указанный пациент получает приблизительно 675 мкг блинатумомаба подкожно в трех дозах в дни 1, 3 и 5;

- предшествующего трехнедельного вводного периода поэтапного введения дозы cIV, где пациенту вводят 9 мкг/сутки в течение первой недели, затем 28 мкг/сутки в течение второй недели и 112 мкг/сутки в третью неделю;

- последующего 2-дневного периода без введения блинатумомаба; и

- 112 мкг/сутки в пятую и шестую недели;

- необязательно последующего 2-недельного периода без лечения с помощью блинатумомаба и

- далее необязательно последующего дополнительного цикла лечения с помощью блинатумомаба продолжительностью от 3 до 6 недель, где пациент получает 9 мкг/сутки в течение первой недели, затем 28 мкг/сутки в течение второй недели и 112 мкг/сутки в третью неделю.

[0041] В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вариантам применения описанных в данном документе средств, истощающих В-клетки, в частности, блинатумомаба, в получении лекарственного препарата, где указанный лекарственный препарат соответствующим образом адаптирован или подготовлен для введения пациенту, нуждающемуся в этом, в соответствии с любым из вышеуказанных способов/режимов введения дозы.

[0042] В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к прибору, которое либо содержит устройство для удерживания, либо может быть соединено с таким устройством для удерживания, при этом устройство для удерживания (например, шприц, сосуд и т. д.) содержит одно из описанных в данном документе средств, истощающих В-клетки, в частности, блинатумомаб, подходящим

образом адаптированное или подготовленное для введения пациенту, нуждающемуся в этом, в соответствии с любым из вышеуказанных способов/режимов введения дозы.

[0043] Еще другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к наборам частей, которые содержат единичные дозы, подходящим образом адаптированные или подготовленные для введения пациенту, нуждающемуся в этом, в соответствии с любым из вышеупомянутых способов/режимов введения дозы. Такие наборы могут содержать инъекционное устройство, например, шприц, иглы для инъекций, сосуды, содержащие жидкости для восстановления лиофилизированных активных средств и/или добавок, особенно для блинатумаба, или готовые составы в отдельных единичных дозах. Отдельные единичные дозы могут иметь цветовую маркировку для выбора соответствующей дозы, подлежащей введению в данный момент времени согласно режиму введения дозы по настоящему изобретению. Конечно, наборы могут также содержать техническую информацию в форме печатных копий или в цифровой форме.

[0044] Дополнительные варианты осуществления перечислены в прилагаемой формуле изобретения.

#### Неходжкинская лимфома (NHL)

[0045] В рамках изобретения термин “В-клеточная неходжкинская лимфома” или “неходжкинская лимфома из В-клеток” включает как индолентную, так и агрессивную В-клеточную неходжкинскую лимфому (В-NHL). Термин “индолентная или агрессивная В-клеточная неходжкинская лимфома (В-NHL)”, используемый в данном документе, обозначает злокачественные опухолевые заболевания, происходящие из В-клеток. Индолентная В NHL относится к низкоккачественным лимфомам. Агрессивная В-NHL относится к высококкачественным лимфомам. В-клеточная неходжкинская лимфома (В NHL) может представлять собой фолликулярную лимфому, лимфоцитоматозную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому мантийных клеток (MCL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта, мелкоклеточную лимфоцитоматозную лимфому (SLL/CLL) и любой другой подтип из В-клеток. Термин “В-клеточный лейкоз”, используемый в данном документе, предпочтительно может обозначать любой В-клеточный лейкоз (например, хронический лимфоцитоматозный лейкоз или острый лимфоцитоматозный лейкоз). Для получения дополнительной информации см., например, <http://www.cancer.org>. Предпочтительно индолентную неходжкинскую В-клеточную лимфому можно лечить с помощью привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции, направленной как на CD3 человека, так и на CD19 человека, как показано в примерах ниже.

#### Острый лимфобластный лейкоз (ALL)

[0046] “Острый лимфобластный лейкоз” или “ALL”, также известный как острый лимфоцитоматозный лейкоз или острый лимфоидный лейкоз, обычно относится к острой форме лейкоза, которая обычно характеризуется чрезмерным продуцированием и/или накоплением раковых незрелых белых кровяных клеток (также называемых

лимфобластами). В данном документе термин “ALL” включает острый, рефрактерный и рецидивирующий ALL. Термин “рефрактерный ALL”, используемый в данном документе, означает устойчивость ALL к традиционной или стандартной терапии ALL, такой как химиотерапия и/или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), т.е. традиционная или стандартная терапия ALL не способна в конечном итоге обеспечить излечение всех пациентов с ALL. Термин “рецидивирующий ALL”, используемый в данном документе, обозначает возвращение признаков и симптомов заболевания ALL после того, как у пациента наступила ремиссия. Например, после традиционного лечения ALL с применением химиотерапии и/или HSCT у пациента с ALL может наступить ремиссия без каких-либо признаков или симптомов ALL, он остается в ремиссии в течение нескольких лет, но затем он страдает от рецидива и его необходимо лечить снова от ALL. Термин “ALL”, используемый в данном документе, также включает минимальное остаточное заболевание (MRD) у пациента с ALL, т. е. наличие небольших количеств раковых лимфобластов, остающихся у пациента во время лечения или после лечения, если пациент находится в ремиссии.

[0047] Термин “ALL” обычно охватывает В-клеточный ALL и Т-клеточный ALL. Термин “раковый” используется в данном документе взаимозаменяемо с термином “злокачественный” для обозначения клеток, которые не являются самоограничивающимися в своем росте, способны проникать в соседние ткани и могут быть способными распространяться в отдаленные ткани (метастазировать).

[0048] Предполагается, что способы и варианты применения, раскрытые в данном документе, особенно применимы для лечения В-клеточного ALL, включая ALL из В-предшественников, такого как про-В ALL, пре-В ALL или обычный ALL (сALL), и ALL из зрелых В-клеток (лейкоз Беркитта). Термин “ALL” включает как ALL у детей, так и ALL у взрослых. В частности, предполагается, что средства и способы по настоящему изобретению будут применимы для лечения рецидивирующего и/или рефрактерного ALL из В-предшественников у взрослых.

[0049] Термин “пациент” включает всех млекопитающих, но без ограничения мышью, крысу, собаку, лошадь, верблюда, приматов и т.д., при этом приматы являются предпочтительными, а люди, включая детей и взрослых, являются наиболее предпочтительными. При использовании в данном документе термин “субъект” используется взаимозаменяемо с термином “пациент”. То, что раскрыто в данном документе в отношении “пациента”, также применимо к группе пациентов с соответствующими поправками.

[0050] Термин “ALL у детей” или “пациент с ALL детского возраста” при упоминании в данном документе обозначает детей в возрасте от одного месяца до 18 лет. Под указанным возрастом следует понимать возраст детей на момент постановки диагноза заболевания ALL. Оба временных интервала конкретно включают верхний предел, а также нижний предел. Это означает, что, например, временной интервал “от одного месяца до 18 лет” включает “один месяц” и “18 лет”. В WO 2010/052013 представлены

средства и способы лечения ALL у детей или детского ALL, особенно рефрактерного и/или рецидивирующего ALL у детей.

[0051] Термин “ALL у взрослых” или “взрослый пациент с ALL” при упоминании в данном документе обозначает взрослых в возрасте более 18 лет, т. е. пациентов в возрасте 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40 или 50 лет или больше. Даже пациентов 70, 75, 80, 85, 90, 100 лет или старше можно лечить с помощью способов и средств по настоящему изобретению. Под указанным возрастом следует понимать возраст взрослого на момент постановки диагноза заболевания ALL. В WO 2010/052014 представлены средства и способы лечения ALL у взрослых.

### **Привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция**

[0052] Варианты применения и способы по настоящему изобретению включают введение (терапевтически эффективного количества) привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции пациенту (или группе пациентов). В данном документе привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция может содержать по меньшей мере один домен, который связывается с мишенью на поверхности Т-клеток, например, с частью молекулы CD3. Другой домен привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции может предусматривать по меньшей мере один домен, который связывается со структурой на клетке, которая должна быть атакована Т-клеткой. Пример структуры на поверхности такой клетки, например, раковой клетки, может предусматривать белок, такой как опухолеассоциированный антиген. Для механизма действия привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции важно то, что она обеспечивает приближение Т-клетки к другой клетке, которая экспрессирует указанную структуру на поверхности такой клетки, например, раковой клетки, которая экспрессирует опухолеассоциированный антиген, за счет чего Т-клетка выполняет виды цитолитического действия (например, секреторирует перфорин или другие вещества, продуцируемые цитотоксическими Т-клетками, которые известны в данной области техники). Примером привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции является биспецифический привлекающий Т-клетки активатор, также известный в данной области техники как молекула ViTE® (которая является зарегистрированной торговой маркой Amgen Inc.). С другой стороны, привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция также может представлять собой белок, который экспрессируется цитолитической Т-клеткой. Белок может представлять собой не экспрессируемый в природе Т-клеточный рецептор, который экспрессируется в результате генной инженерии, который связывается, например, с опухолеассоциированным антигеном. Последняя привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция обычно используется в контексте CAR-Т-клеточной терапии. Кроме того, используемый в данном документе термин “привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция” означает, что она относится к конструкции, которая обычно не встречается в природе, т. е. она была разработана и получена с применением технологических средств. Также возможно, что полипептидная конструкция содержит непептидные элементы, например, элементы, которые не состоят из аминокислот, например органические

молекулы, которые являются токсинами, линкерные молекулы, которые состоят из молекул, которые не являются аминокислотами, или структурные единицы, обеспечивающие увеличение периода полувыведения, такие как биотин.

[0053] Следует отметить, что вместо ссылки на привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию также рассматриваются описанные в данном документе варианты применения и способы введения привлекающих НК-клетки полипептидов, которые активируют НК-клетки для осуществления их цитолитического потенциала при образовании достаточно тесного контакта между клеткой-мишенью и НК-клеткой. В таком случае полипептид связывается с антигеном-мишенью, таким как CD19, и со специфическим для НК-клетки антигеном, устанавливая близость между клеткой-мишенью и эффекторной клеткой, что позволяет активированной НК-клетке эффективно лизировать или иным образом уничтожить клетку-мишень.

[0054] Термины “биспецифический привлекающий Т-клетки активатор”, или “одноцепочечный биспецифический привлекающий Т-клетки активатор”, или связанные термины в соответствии с настоящим изобретением означают привлекающие Т-клетки конструкции, образующиеся в результате соединения по меньшей мере двух переменных областей антитела в одну полипептидную цепь, лишенную константной и/или Fc части(частей), которые присутствуют в полноразмерных иммуноглобулинах. Используемый в данном документе “линкер” соединяет V-домены с одинаковой специфичностью, тогда как используемый в данном документе “спейсер” соединяет V-домены с разными специфичностями. Например, биспецифический одноцепочечный привлекающий Т-клетки активатор может представлять собой конструкцию с двумя переменными областями антитела в общей сложности, например, двумя областями VH, каждая из которых способна специфически связываться с отдельным антигеном и соединена друг с другом посредством короткого (обычно менее 10 аминокислот) синтетического полипептидного спейсера, в результате чего две переменные области антитела с расположенным между ними спейсером существуют в виде одной непрерывной полипептидной цепи. Другим примером биспецифического одноцепочечного привлекающего Т-клетки активатора может быть одна полипептидная цепь с тремя переменными областями антитела. В данном документе две переменные области антитела, например, одна VH и одна VL, могут составлять scFv, причем две переменные области антитела соединены друг с другом посредством синтетического полипептидного линкера, при этом последний часто является генетически сконструированным таким образом, чтобы быть минимально иммуногенным, но при этом оставаться максимально устойчивым к протеолизу. Этот scFv способен специфически связываться с конкретным антигеном и соединен с дополнительной переменной областью антитела, например, областью VH, способной связываться с антигеном, отличным от антигена, который связан scFv. Еще одним примером биспецифического одноцепочечного привлекающего Т-клетки активатора может быть одна полипептидная цепь с четырьмя переменными областями антитела. В данном документе первые две

вариабельные области антитела, например, область VH и область VL, могут образовывать один scFv, способный связываться с одним антигеном, тогда как вторая область VH и область VL могут образовывать второй scFv, способный связываться с другим антигеном. Внутри одной непрерывной полипептидной цепи отдельные вариабельные области антитела одной определяющей специфичность детерминанты могут быть преимущественно разделены синтетическим полипептидным линкером, как описано выше, тогда как соответствующие scFv могут быть преимущественно разделены коротким полипептидным спейсером, как описано выше. Неограничивающие примеры биспецифических одноцепочечных привлекающих Т-клетки активаторов, а также способы их получения показаны в WO 99/54440, WO 2004/106381, Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-70; Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-5; Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-7; Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-103; Brühl, J. Immunol., (2001), 166, 2420-2426. При использовании в данном документе приведенные выше термины также могут быть распространены на привлекающие Т-клетки молекулы, которые имеют более одного домена, который связывается с опухлеассоциированным антигеном. Это означает, что по меньшей мере два домена могут связываться с по меньшей мере двумя антигенными сторонами на одной и той же или разных опухлеассоциированных мишенях. Аналогично, привлекающая Т-клетки часть соответствующей молекулы может связываться с по меньшей мере двумя антигенами, экспрессируемыми Т-клеткой (или в зависимости от обстоятельств НК-клеткой). Эти два антигена могут быть идентичными, например, могут быть связаны два идентичных антигена на двух идентичных белках клеточной поверхности или два разных антигена на одном и том же белке или на разных белках. Следует отметить, что привлекающие Т-клетки активаторы согласно настоящему изобретению могут содержать домен, обеспечивающий увеличение периода полувыведения, такой как раскрытый, например, в WO2017/134140, в частности, раскрытые в формуле изобретения и на фигуре 1, что явно относится к определенным Fc-конструкциям и привлекающим Т-клетки активаторам, содержащим компонент сывороточного альбумина человека.

[0055] При использовании в данном документе “CD3 человека” обозначает антиген, который экспрессируется на Т-клетках человека как часть мультимолекулярного Т-клеточного рецепторного комплекса, при этом CD3 состоит из пяти различных цепей: CD3-эпсилон, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эта и CD3-дзета. Кластеризация CD3 на Т-клетках, например, антителами к CD3, приводит к активации Т-клеток, аналогичной связыванию антигена, но независимой от клональной специфичности субпопуляции Т-клеток, как описано выше. Таким образом, термин “биспецифическая одноцепочечная привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция, специфически связывающаяся с помощью одной из своих детерминант, обеспечивающих специфичность, с человеческим антигеном CD3”, используемый в данном документе, относится к CD3-специфической конструкции, способной связываться с комплексом CD3 человека, экспрессируемым на Т-клетках человека, и способной индуцировать элиминацию/лизис клеток-мишеней, при

этом такие клетки-мишени несут/презентируют антиген, который связывается другой, не связывающей CD3 частью биспецифического одноцепочечного привлекающего Т-клетки активатора. Связывание комплекса CD3 с помощью CD3-специфических связывающих молекул (например, биспецифической одноцепочечной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции, вводимой в соответствии с фармацевтическими средствами и способами по настоящему изобретению) приводит к активации Т-клеток, как известно в данной области; см., например, WO 99/54440 или WO 2004/106381. Соответственно, конструкция, подходящая для фармацевтических средств и способов по настоящему изобретению, преимущественно способна элиминировать/лизировать клетки-мишени *in vivo* и/или *in vitro*. Соответствующие клетки-мишени предусматривают клетки, экспрессирующие опухолевый антиген, такой как CD19, который распознается второй детерминантой, обеспечивающей специфичность (т. е. не связывающей CD3 частью биспецифического одноцепочечного привлекающего Т-клетки активатора) упомянутой конструкции. Предпочтительно, чтобы указанная вторая детерминанта, обеспечивающая специфичность, предназначалась для CD19 человека, которая была уже описана в WO 99/54440 или WO 2004/106381. Согласно этому варианту осуществления каждая антигенспецифическая часть биспецифического одноцепочечного привлекающего Т-клетки активатора содержит область VH антитела и область VL антитела. Преимущественные варианты этого биспецифического одноцепочечного привлекающего Т-клетки активатора расположены от N-конца к С-концу:

VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),  
 VH(CD19)-VL(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),  
 VH(CD3)-VL(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19) или  
 VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19).

[0056] Более конкретно, в рамках значения настоящего изобретения термин “специфическое связывание” или связанные термины, такие как “специфичность”, следует понимать как характеризующиеся прежде всего двумя параметрами: качественным параметром (связывающий эпитоп, или когда связываются антитело или привлекающий Т-клетки активатор по настоящему изобретению) и количественный параметр (аффинность связывания, или насколько сильно данное антитело связывается там, где оно связывается). Можно преимущественно определить, какой эпитоп связывается антителом, например, с помощью методики FACS, ELISA, картирования эпитопов пептидными пятнами или масс-спектропии. Силу связывания антитела или привлекающего Т-клетки активатора по настоящему изобретению с конкретным эпитопом можно преимущественно определить, например, с помощью известных методик *Viacore* и/или ELISA. Комбинация таких техник позволяет рассчитать соотношение сигнал:шум как репрезентативную меру специфичности связывания. При таком соотношении сигнал:шум сигнал представляет силу связывания антитела или привлекающего Т-клетки активатора с представляющим интерес эпитопом, тогда как шум представляет силу связывания антитела или привлекающего Т-клетки активатора с другими, неродственными

эпитопами, отличающимися от представляющего интерес эпитопа. Соотношение сигнал:шум, составляющее, например, по меньшей мере 50, но предпочтительно приблизительно 80 для соответствующего представляющего интерес эпитопа, как определено, например, с помощью *Biacore*, *ELISA* или *FACS*, можно рассматривать как показатель того, что оцениваемое антитело связывает представляющий интерес эпитоп специфическим образом, т. е. является “специфической связывающей молекулой”. Термин “связывание/взаимодействие с” может также относиться к конформационному эпитопу, структурному эпитопу или прерывистому эпитопу, состоящему из двух областей человеческих молекул-мишеней или их частей. В контексте данного изобретения конформационный эпитоп определяется двумя или более дискретными аминокислотными последовательностями, разделенными в первичной последовательности, которые собираются вместе на поверхности молекулы, когда полипептид сворачивается в нативный белок (Sela, (1969) *Science* 166, 1365 и Laver, (1990) *Cell* 61, 553-6). Термин “прерывистый эпитоп” в контексте настоящего изобретения означает нелинейные эпитопы, которые собираются из остатков отдаленных частей полипептидной цепи. Эти остатки собираются вместе на поверхности молекулы, когда полипептидная цепь сворачивается в трехмерную структуру, образуя конформационный/структурный эпитоп.

[0057] Согласно настоящему изобретению термин “вариабельная область”, используемый в контексте взаимодействия Ig-полученный антиген, включает фрагменты и производные полипептидов, которые содержат по меньшей мере одну CDR, полученную из антитела, фрагмента антитела или его производного. В настоящем изобретении предусмотрено, что по меньшей мере одна указанная CDR предпочтительно представляет собой CDR3, более предпочтительно CDR3 тяжелой цепи антитела (CDR-H3). Однако другие CDR, полученные из антител, также, в частности, включены в термин “вариабельная область”.

### **Средство, истощающее В-клетки/привлекающие Т-клетки полипептидные конструкции**

[0058] Варианты применения и способы настоящего изобретения включают введение (терапевтически эффективного количества) средства, истощающего В-клетки, пациенту (или группе пациентов). В различных вариантах варианты применения и способы настоящего изобретения относятся к привлекающим Т-клетки полипептидным конструкциям, которые представляют собой средства, истощающие В-клетки, принципиально применяемые в контексте настоящего изобретения.

[0059] В общем, возможен любой путь введения в зависимости, например, от состава, биодоступности и механизма действия средства, истощающего В-клетки. Однако в контексте настоящего изобретения средство, истощающее В-клетки, может быть трансдермальным и предпочтительно подкожным. Таким образом, в контексте вариантов применения и способов настоящего изобретения подкожное введение применяется в контексте заявляемых вариантов применения и способов, если не делается ссылка на стадии способа, которые либо предшествуют, либо следуют за циклом подкожного

введения привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции. Под “терапевтически эффективным количеством” подразумевается количество средства, истощающего В-клетки, которое вызывает желаемый терапевтический эффект, например, облегчение или снижение тяжести (полное или частичное) симптомов или состояния пациента (или группы пациентов), или любое другое желаемое улучшение в отношении симптомов, заболевания или состояния пациента (или группы пациентов). Точная величина дозы может зависеть, например, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, взаимодействия лекарственных средств и тяжести состояния, что является определяемым с помощью рутинных экспериментов, проводимых специалистами в данной области.

[0060] Термин “средство, истощающее В-клетки”, в целом относится к средству, способному обеспечивать снижение и/или контролирование количества В-клеток у пациента, и, в частности, к привлекающим Т-клетки полипептидным конструкциям.

[0061] Таким образом, этот термин включает средства, которые непосредственно или косвенно разрушают некоторые или все В-клетки, например, путем индукции сигналов гибели клеток, антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC), комплементзависимой цитотоксичности (CDC) или вовлечения цитотоксических Т-клеток и средств, которые блокируют активацию или развитие В-клеток. Термин “В-клетка” включает предшественники В-клеток (или пре-про), ранние про-(или пре-пре)-В-клетки, поздние про-(или пре-пре)-В-клетки, крупные пре-В-клетки, мелкие пре-В-клетки, незрелые В-клетки и зрелые В-клетки. Истощение В-клеток может быть частичным или полным, т. е. затрагивать все В-клетки или субпопуляции В-клеток. Предпочтительные средства, истощающие В-клетки, для применения в способах по настоящему изобретению могут обеспечивать снижение (или поддержание) уровня В-клеток в крови пациента (или группы пациентов) в течение предварительно определенного периода времени до одной В-клетки/мл сыворотки крови или меньше, как может определить специалист в данной области с помощью рутинных экспериментов, как описано в данном документе. В частности, предполагается, что средства, истощающие В-клетки, применяемые в способах по настоящему изобретению, способны истощать периферические CD19+ В-клетки.

[0062] Средства, истощающие В-клетки, известны в данной области техники и включают без ограничения блокаторы костимуляции (абатацепт и родственный 7-белок-1), цитокины (тоцилизумаб и баминерцепт), средства, нацеленные на В-клеточные рецепторы (абетимус и эдратид), средства, нацеленные на CD20, CD22, CD19, CD40-CD40L, фактор активации В-клеток, принадлежащий к семейству TNF (BAFF), или лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL). В соответствии с вышеизложенным, иллюстративные средства, истощающие В-клетки, применимые в способах по настоящему изобретению, включают средства к CD20 (например, антитела к CD20, такие как ритуксимаб, офатумумаб, окрелизумаб, велтузумаб, тозитумомаб, ибритумомаб), средства к CD25 (например, антитела к CD25, такие как алемтузумаб), ингибиторы BAFF (например, белимумаб, атацицепт), средства к CD154 (например, антитела к CD154, такие

как руплизумаб, торализумаб), средства к CD19 (например, MDX-1342), средства к CD22 (например, эпратузумаб) и антитимоцитарный глобулин (ATG).

[0063] В частности, рассматриваются средства, нацеливающиеся на CD19 и CD22, такие как биспецифические одноцепочечные полипептиды CD19хCD22 и, в частности, блинатумомаб. Не желая ограничиваться теорией, считается, что блинатумомаб временно связывает CD19<sup>+</sup> В-клетки с CD3<sup>+</sup> Т-клетками, тем самым индуцируя опосредованный Т-клетками серийный лизис В-клеток и сопутствующую пролиферацию Т-клеток.

[0064] Блинатумомаб содержит:

(a) CDR к CD3 тяжелой цепи, показанные как CD3 CDR-H1 под SEQ ID NO: 11 (GYTFTRYTMH), CD3 CDR-H2 под SEQ ID NO: 12 (YINPSRGGYTNYNQKFKD) и CD3 CDR-H3 под SEQ ID NO: 13 (YYDDHYCLDY); и/или

(b) CDR к CD3 легкой цепи, показанные как CD3 CDR-L1 под SEQ ID NO: 14 (RASSSVSYMN), CD3 CDR-L2 под SEQ ID NO: 15 (DTSKVAS) и CD3 CDR-L3 под SEQ ID NO: 16 (QQWSSNPLT); и/или

(c) CDR к CD19 тяжелой цепи, показанные как CD19 CDR-H1 под SEQ ID NO: 17 (GYAFSSYWMN), CD19 CDR-H2 под SEQ ID NO: 18 (QIWPGDGDNTYNGKFKG) и CD19 CDR-H3 под SEQ ID NO: 19 (RETTTVGRYYYYAMDY); и/или

(d) CDR к CD19 легкой цепи, показанные как CD19 CDR-L1 под SEQ ID NO: 20 (KASQSVDYDGD SYLN), CD19 CDR-L2 под SEQ ID NO: 21 (DASNLV S) и CD19 CDR-L3 под SEQ ID NO: 22 (QQSTEDPWT).

[0065] В качестве альтернативы блинатумомаб содержит:

(a) связывающую CD19 переменную область тяжелой цепи, показанную под SEQ ID NO: 3 (нуклеотидная последовательность показана под SEQ ID NO: 4); и/или

(b) связывающую CD19 переменную область легкой цепи, показанную под SEQ ID NO: 5 (нуклеотидная последовательность показана под SEQ ID NO: 6); и/или

(c) связывающую CD3 переменную область тяжелой цепи, показанную под SEQ ID NO: 7 (нуклеотидная последовательность показана под SEQ ID NO: 8); и/или

(d) связывающую CD3 переменную область легкой цепи, показанную под SEQ ID NO: 9 (нуклеотидная последовательность показана под SEQ ID NO: 10).

[0066] В качестве дополнительной альтернативы блинатумомаб содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

(a) аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 1;

(b) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, показанной под SEQ ID NO: 2;

(c) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, характеризующейся по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95% или 99% идентичностью последовательности нуклеиновой кислоты из (b), где указанная аминокислотная последовательность способна связываться с CD3 и CD19; и

(d) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, которая вырождается в результате генетического кода до

нуклеотидной последовательности из (b), где указанная аминокислотная последовательность способна связываться с CD3 и CD19.

[0067] Альтернативой блинатумомабу в качестве средства, истощающего В-клетки, является антитело CD3 x CD19, где его CD3-связывающая молекула предпочтительно содержит область VL, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из:

(a) CDR-L1, представленной под SEQ ID NO: 27 из WO 2008/119567, CDR-L2, представленной под SEQ ID NO: 28 из WO 2008/119567, и CDR-L3, представленной под SEQ ID NO: 29 из WO 2008/119567;

(b) CDR-L1, представленной под SEQ ID NO: 117 из WO 2008/119567, CDR-L2, представленной под SEQ ID NO: 118 из WO 2008/119567, и CDR-L3, представленной под SEQ ID NO: 119 из WO 2008/119567; и

(c) CDR-L1, представленной под SEQ ID NO: 153 из WO 2008/119567, CDR-L2, представленной под SEQ ID NO: 154 из WO 2008/119567, и CDR-L3, представленной под SEQ ID NO: 155 из WO 2008/119567; и/или

содержит область VH, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из:

(a) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 12 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 13 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 14 из WO 2008/119567;

(b) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 30 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 31 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 32 из WO 2008/119567;

(c) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 48 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 49 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 50 из WO 2008/119567;

(d) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 66 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 67 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 68 из WO 2008/119567;

(e) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 84 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 85 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 86 из WO 2008/119567;

(f) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 102 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 103 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 104 из WO 2008/119567;

(g) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 120 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 121 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 122 из WO 2008/119567;

(h) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 138 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 139 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 140 из WO 2008/119567;

(i) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 156 из WO 2008/119567, CDR-H2,

представленной под SEQ ID NO: 157 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 158 из WO 2008/119567; и

(j) CDR-H1, представленной под SEQ ID NO: 174 из WO 2008/119567, CDR-H2, представленной под SEQ ID NO: 175 из WO 2008/119567, и CDR-H3, представленной под SEQ ID NO: 176 из WO 2008/119567.

[0068] CD3-связывающая молекула антитела CD3 x CD19 предпочтительно может содержать область VL, выбранную из группы, состоящей из области VL, представленной под SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 или 165 из WO 2008/119567; и/или содержать область VH, выбранную из группы, состоящей из области VH, представленной под SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 или 181 из WO 2008/119567.

[0069] CD3-связывающая молекула антитела CD3 x CD19 предпочтительно может содержать область VL и область VH, выбранные из группы, состоящей из:

(a) области VL, представленной под SEQ ID NO: 17 или 21 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 15 или 19 из WO 2008/119567;

(b) области VL, представленной под SEQ ID NO: 35 или 39 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 33 или 37 из WO 2008/119567;

(c) области VL, представленной под SEQ ID NO: 53 или 57 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 51 или 55 из WO 2008/119567;

(d) области VL, представленной под SEQ ID NO: 71 или 75 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 69 или 73 из WO 2008/119567;

(e) области VL, представленной под SEQ ID NO: 89 или 93 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 87 или 91 из WO 2008/119567;

(f) области VL, представленной под SEQ ID NO: 107 или 111 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 105 или 109 из WO 2008/119567;

(g) области VL, представленной под SEQ ID NO: 125 или 129 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 123 или 127 из WO 2008/119567;

(h) области VL, представленной под SEQ ID NO: 143 или 147 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 141 или 145 из WO 2008/119567;

(i) области VL, представленной под SEQ ID NO: 161 или 165 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 159 или 163 в WO 2008/119567; и

(j) области VL, представленной под SEQ ID NO: 179 или 183 из WO 2008/119567, и области VH, представленной под SEQ ID NO: 177 или 181 в WO 2008/119567.

[0070] CD3-связывающая молекула антитела CD3 x CD19 предпочтительно может содержать аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 или 187 из WO 2008/119567.

[0071] CD19-связывающая молекула антитела CD19 x CD3 предпочтительно характеризуется областями VH и/или VL или CDR, описанными в данном документе для блинатумомаба.

[0072] Пригодно ли средство, истощающее В-клетки, для применения в способах по настоящему изобретению, может легко определить специалист в данной области техники с помощью рутинных экспериментов. Например, выбор подходящего средства, истощающего В-клетки, может зависеть от типа лейкоза или лимфомы, подлежащих лечению, и, в частности, профиля экспрессии размноженной популяции(популяций) В-клеток. Например, если лейкоз представляет собой ALL и характеризуется размножением популяции CD19<sup>+</sup> В-клеток, вероятно, будет полезным применение средства, истощающего В-клетки, нацеливающегося на CD19.

[0073] Предполагается, что количество В-клеток в крови пациента (или группы пациентов) остается или падает ниже одной В-клетки/мл сыворотки крови в течение предварительно определенного периода времени, определенного в данном документе.

[0074] В общем, количества В-клеток можно оценить с помощью нескольких методик, доступных в данной области техники, например, с применением подсчета белых кровяных клеток (WBC или лейкоцитов) и лейкоцитарной формулы. Белые кровяные клетки можно подсчитывать вручную с помощью гемоцитометра (камера Нойбауэра) или с помощью автоматических счетчиков. Чтобы определить лейкоцитарную формулу, каплю крови можно тонким слоем нанести на предметное стекло, высушить на воздухе и окрасить красителем Романовского, чаще всего методом Райта или Мэя-Грюнвальда-Гимзы. Затем клетки подсчитывают и классифицируют с помощью морфологического исследования и/или гистохимии, как описано в Blumenreich MS. The White Blood Cell and Differential Count. В: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 153. В качестве альтернативы лейкоциты выделяют из образца крови и окрашивают флуоресцентно-мечеными антителами к маркерам поверхности клеток лимфоцитов, а затем анализируют с помощью проточной цитометрии, как описано в прилагаемых примерах. Процентные значения каждого типа лимфоцитов умножают на абсолютные значения количества лимфоцитов для расчета абсолютных значений количества клеток для каждой субпопуляции лимфоцитов.

[0075] Предполагается, что количество В-клеток в крови подвергнутого лечению пациента (или подвергнутой лечению группы пациентов) остается на прежнем уровне или падает ниже одной В-клетки/мл сыворотки крови в течение предварительно определенного периода времени после первоначального лечения с помощью указанного средства, истощающего В-клетки. Первоначальное лечение с помощью применяемого средства, истощающего В-клетки, предпочтительно означает первое лечение с помощью указанного применяемого средства, истощающего В-клетки, т. е. пациент (или группа пациентов) ранее не получал применяемое средство, истощающее В-клетки. Однако указанный пациент (или группа пациентов) мог получать дополнительные средства лечения ALL, описанные где-либо ранее в данном документе. Также допустимо, что пациент (или группа пациентов) получил другое средство, истощающее В-клетки, до первоначального лечения с помощью применяемого средства, истощающего В-клетки.

Например, если первое средство, истощающее В-клетки, не оказывает терапевтического эффекта и/или не способно снизить (или поддерживать) количество В-клеток в крови пациента (или группы пациентов) до одной В-клетки/мл или меньше в сыворотке крови, можно использовать второе средство, истощающее В-клетки. Первоначальное лечение с помощью второго средства, истощающего В-клетки, затем начнут в первый день лечения пациента (или группы пациентов) с помощью второго средства, истощающего В-клетки. То есть, допустимо применять способы по настоящему изобретению повторно (т.е. в нескольких циклах) с помощью различных средств, истощающих В-клетки, причем “первоначальное лечение” начинается в день первого лечения соответствующего цикла с помощью средства, истощающего В-клетки. Термин “другое” средство, истощающее В-клетки, также включает то же самое средство, истощающее В-клетки, которое применялось в предыдущем цикле, но в другом составе, концентрациях и т. п. Также допустимо повторять несколько циклов лечения с помощью одного и того же средства, истощающего В-клетки, до тех пор, пока не будет достигнут желаемый уровень В-клеток в крови пациента (или группы пациентов).

[0076] Предполагается, что “предварительно определенный период времени”, в течение которого количество В-клеток остается или падает ниже одной В-клетки/мл сыворотки крови, составляет 15 дней или меньше, т. е. 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 дня или меньше. Продолжительность предварительно определенного периода времени является определяемой специалистом в данной области техники и может зависеть от применяемого средства, истощающего В-клетки, его концентрации, схемы лечения, типа лейкоза или лимфомы, например, ALL, подлежащих лечению, и т. п. Без желания ограничения теорией, считается, что, если количество В-клеток можно довести до желаемого количества, составляющего одну В-клетку/мл сыворотки крови или меньше, в течение предварительно определенного периода времени, последующее лечение, вероятно, будет эффективным. Возможная причина заключается в размножении популяции Т- и/или ТЕМ-клеток у пациентов, у которых наблюдается клиренс (периферических) В-клеток, что может обеспечивать повышение клинической активности последующих средств лечения, в которых применяется цитотоксический потенциал Т-клеточной системы. “Последующее лечение” может предусматривать дополнительное лечение средством, истощающим В-клетки, применяемым в способе по настоящему изобретению, другим средством, истощающим В-клетки, дополнительное лечение, описанное в данном документе, или их комбинации после того, как количество В-клеток было успешно снижено до (или поддерживается на уровне) одной В-клетки на мл/сыворотки крови или меньше в течение предварительно определенного периода времени. В целом также возможно, что никакого последующего лечения не требуется. Таким образом, в соответствии с вышеизложенным способы по настоящему изобретению позволяют стратифицировать пациентов (или группы пациентов), т. е. сортировать пациентов (или группы пациентов) на тех, кто может или может получить пользу от последующей терапии. Кроме того, предполагается, что пациенты (или группы

пациентов), у которых количество В-клеток в крови может быть снижено до одной В-клетки/мл сыворотки крови или меньше или поддерживаться на этом уровне в течение предварительно определенного периода времени, вероятно, получают пользу от последующей терапии ALL, в то время как пациенты, у которых количество В-клеток в крови превышает одну В-клетку/мл сыворотки крови в течение предварительно определенного периода времени, вряд ли получают пользу от последующей терапии.

[0077] В вышеупомянутом способе количество В-клеток в крови пациента (или группы пациентов), получившего средство, истощающее В-клетки, контролируют/определяют после первого предварительно определенного периода времени после первоначального лечения с помощью указанного средства, истощающего В-клетки. Средства и способы определения/мониторинга количества В-клеток в крови пациента (или группы пациентов) были определены в любом другом месте в данном документе. Примечательно, что первый период времени короче, чем предварительно определенный период времени, определенный в любом другом месте в данном документе, и предпочтительно составляет от 2 до 14 дней, т. е. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней. Стадия (b) способа по настоящему изобретению применима в определении того, отвечает ли пациент на введение указанного средства, истощающего В-клетки, или нет, т. е. в стратификации пациентов на тех, которые, вероятно, получают пользу от последующего лечения после первого предварительно определенного периода времени, и тех, кто нет. Если количество В-клеток остается или падает ниже одной В-клетки/мл сыворотки крови в течение указанного первого предварительно определенного периода времени, то последующее лечение, вероятно, будет терапевтически эффективным.

[0078] Однако, если средство, истощающее В-клетки, например, не обеспечивает снижение или поддержание количества В-клеток на желаемом уровне, составляющем одну В-клетку/мл сыворотки крови или меньше, в течение первого предварительно определенного периода времени, тогда средство, истощающее В-клетки, можно отрегулировать таким образом, чтобы количество В-клеток в крови пациента (или группы пациентов) оставалось или падало ниже одной В-клетки/мл сыворотки крови в течение предварительно определенного периода времени, составляющего предпочтительно 15 дней или меньше, после первоначального лечения с помощью указанного средства, истощающего В-клетки.

[0079] В общем, первый предварительно определенный период времени и предварительно определенный период времени могут иметь любую продолжительность, при условии, что первый предварительно определенный период времени короче, чем предварительно определенный период времени. Оба периода времени начинаются с первого дня первоначального лечения с помощью средства, истощающего В-клетки, применяемого в способах по настоящему изобретению, т. е. в один и тот же день. Квалифицированный практикующий врач легко сможет определить желаемую продолжительность первого предварительно определенного периода времени в зависимости, например, от средства, истощающего В-клетки, его концентрации, состава,

схемы лечения, типа, физического строения и результатов исследования пациента (или группы пациентов), и предварительно определенного периода времени.

### **Регулирование**

[0080] Способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать “регулирование” средства, истощающего В-клетки. Термин “регулирование” относится к преднамеренной модификации средства, истощающего В-клетки, с целью достижения количества, составляющего одну В-клетку/мл сыворотки крови или меньше, у подвергнутого лечению пациента (или группы пациентов). Таким образом, количество В-клеток в крови пациента применяют для регулирования дозы или схемы лечения с помощью средства, истощающего В-клетки, так, чтобы количество В-клеток в крови указанного пациента оставалось или падало ниже одной В-клетки/мл сыворотки крови в течение (первого) предварительно определенного периода времени после первоначального лечения с помощью указанного средства, истощающего В-клетки. Регулирование (намеренная модификация) может включать модификацию дозы, схемы лечения, состава и т. п. Например, если количество В-клеток в крови пациента превышает одну В-клетку/мл сыворотки крови в течение (первого) предварительно определенного периода, может быть введена более высокая доза средства, истощающего В-клетки, или средство, истощающее В-клетки, можно применять в течение пролонгированного периода времени.

[0081] Точная доза средства для истощения В-клеток будет зависеть от цели лечения (например, поддержание ремиссии по отношению к острому обострению заболевания), пути введения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, времени приема, взаимодействия лекарственных средств и тяжести состояния, и является определяемой специалистом в данной области техники с помощью известных методик.

[0082] Как правило, возможна любая модификация, при условии, что она предпочтительно приводит к снижению количества В-клеток в крови подвергнутого лечению пациента (группы пациентов) до одной В-клетки/мл сыворотки крови или меньше или поддержанию его на этом уровне в течение предварительно определенного периода времени. Модификация может также дополнительно включать применение дополнительных средств лечения, описанных в данном документе, и/или введение другого средства, истощающего В-клетки.

### **Дополнительное лечение лейкоза или лимфомы**

[0083] Также вероятным является применение дополнительного лечения лейкоза или лимфомы в комбинации с вариантами применения и способами по настоящему изобретению. Дополнительное лечение, как правило, можно применять ранее, одновременно и/или после вариантов применения и способов по настоящему изобретению.

[0084] Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), например, является обычным средством лечения ALL. Этот термин в целом относится к

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, обычно полученных из костного мозга или крови, и включает аутологичную (т. е. стволовые клетки получены от пациента) и аллогенную (т. е. стволовые клетки получены от донора) HSCT. Для лечения ALL обычно предпочтительна аллогенная HSCT. Также предусматривается, что варианты применения и способы по настоящему изобретению могут применяться до или после HSCT, или и то и другое, или между двумя средствами лечения с помощью HSCT.

[0085] Пациенты (или группы пациентов), подвергаемые лечению согласно способам по настоящему изобретению, также могут получать химиотерапевтическое лечение. В контексте настоящего изобретения “химиотерапевтическое лечение” относится к лечению с помощью противоопухолевого средства или комбинации более чем одного из этих средств в стандартизированной схеме лечения. В контексте настоящего изобретения термин “химиотерапевтическое лечение” предусматривает любое противоопухолевое средство, включая органические молекулы небольшого размера, пептиды, олигонуклеотиды и т. п. Средства, включенные в определение химиотерапии, представляют собой без ограничения алкилирующие средства, например, мехлоретамин, циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бусульфан, N-нитрозо-N-метилмочевину (MNU), кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), семустин (MeCCNU), фотемустин, стрептозотозин, дакарбазин, митозоломид, темозоломид, тиотепа, митомицин, диазиковон (AZQ), цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, прокарбазин и гексаметилмеламин; антиметаболиты, например, метотрексат, пеметрексед, фторурацил, капецитабин, цитарабин, гемцитабин, децитабин, видаза, флударабин, nelарабин, кладрибин, клофарабин, пентостатин, тиогуанин, меркаптопурин; средства, воздействующие на микротрубочки, например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, винфлунин, паклитаксел, доцетаксел, подофиллотоксин; ингибиторы топоизомеразы, например, иринотекан, топотекан, этопозид, доксорубицин, митоксантрон, тенипозид, новобиоцин, мербарон, акларубицин; цитотоксические антибиотики, например, актиномицин, блеомицин, пликамицин, митомицин, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, пирарубицин, акларубицин и митоксантрон.

[0086] Дополнительное лечение также предусматривает лучевую терапию. Предусматривается также лечение или профилактика ЦНС с целью предотвращения распространения злокачественных клеток в ЦНС, например, путем интратекальной химиотерапии и/или лучевой терапии головного мозга и спинного мозга.

[0087] Поскольку авторы настоящего изобретения предполагают, что терапевтический успех лечения может быть основан (частично) на размножении популяций Т-клеток, что приводит к усилению противораковой активности Т-клеток, также предусматриваются индукторы и энхансеры активации и/или пролиферации Т-клеток, CAR Т-клетки, донорные Т-клетки, антитела к ассоциированному с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигену-4 (CTLA-4) и другие.

## **Лечение**

[0088] Термин “лечение” во всех его грамматических формах включает терапевтическое или профилактическое лечение лейкоза и лимфомы, например, ALL или NHL. “Терапевтическое или профилактическое лечение” предусматривает средства профилактического лечения, направленного на полное предотвращение клинических и/или патологических проявлений, или терапевтическое лечение, направленное на снижение тяжести или ремиссию клинических и/или патологических проявлений. Таким образом, термин “лечение” также включает снижение тяжести или предупреждение лейкоза и лимфомы, например, ALL. Термин “лечение”, используемый в данном документе, означает в самом широком смысле медицинские процедуры или пути применения, которые предназначены для облегчения заболевания. В данном случае введение средства, истощающего В-клетки (подготовленного для введения пациенту), описанного в данном документе, предназначено для лечения, снижения тяжести или устранения лейкоза или лимфомы у пациентов.

#### **Фармацевтическая композиция**

[0089] Предусматривается введение средства, истощающего В-клетки, в форме фармацевтической композиции. Термин “фармацевтическая композиция”, в частности, относится к композиции, подходящей для введения человеку или животному, т. е. композиции, содержащей компоненты, которые являются фармацевтически приемлемыми. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит средство, истощающее В-клетки, вместе с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными веществами. Композиция может также содержать дополнительные средства, описанные в любом другом месте в данном документе. Термин “вспомогательное вещество” включает наполнители, связующие вещества, разрыхлители, покрытия, сорбенты, антиадгезивные средства, способствующие скольжению вещества, консерванты, антиоксиданты, ароматизаторы, красители, подслащивающие средства, растворители, сорастворители, буферные средства, хелатирующие средства, вещества, придающие вязкость, поверхностно-активные вещества, разбавители, увлажнители, носители, разбавители, консерванты, эмульгаторы, стабилизаторы или модификаторы тоничности. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предпочтительно содержат терапевтически эффективное количество средства, истощающего В-клетки, и могут быть составлены в различных формах, например, в твердой, жидкой, газообразной или лиофилизированной формах, и могут быть, среди прочего, в форме мази, крема, трансдермальных пластырей, геля, порошка, таблетки, раствора, аэрозоля, гранул, пилюль, суспензий, эмульсий, капсул, сиропов, жидкостей, эликсиров, экстрактов, настойки или жидких экстрактов или в форме, которая особенно подходит для желаемого способа введения.

[0090] Состав для подкожного введения согласно настоящему изобретению содержит, помимо привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции, фосфат калия (предпочтительно 10 мМ), сахарозу (предпочтительно 2% (вес/об.)), маннит (предпочтительно 4% (вес/об.)), сульфобутиловый эфир бетациклодекстрина

(предпочтительно 1% (вес/об.)), полисорбат 80 (предпочтительно 0,01% (вес/об.)), pH 7,0.

[0091] В альтернативном варианте осуществления состав для подкожного введения согласно настоящему изобретению содержит, помимо привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции, L-глутаминовую кислоту (предпочтительно 10 мМ), сахарозу (9% (вес/об.)), полисорбат 80 (предпочтительно 0,01% (вес/об.)), pH 4,2.

[0092] Лучшее понимание настоящего изобретения и его преимуществ можно получить из следующего примера, предложенного только для иллюстративных целей. Подразумевается, что пример не ограничивает объем данного изобретения каким-либо образом.

## **ПРИМЕРЫ**

**Пример 1** - Исследование фазы 1b схемы применения блинатумомаба, включая подкожное (SC) введение при рецидивирующей/рефрактерной (R/R) индолентной неходжкинской лимфоме (NHL)

### **Способы**

[0093] В данном исследовании принимающие участие пациенты представляют собой пациентов старше 18 лет с индолентной NHL (фолликулярной, маргинальной зоны, лимфоплазмочитарной, мантийноклеточной или мелкоклеточной лимфоцитарной), которая представляла собой первично рефрактерную (1+ предыдущей линии), рецидивирующую (в течение 1 года после первого ответа), или которые характеризовались ответом на первоначальную терапию в течение 1 или более года и имели рецидив после 2+ линий, включая моноклональное антитело к CD20.

[0094] Пациенты с соответствующим заболеванием не подвергались облучению и характеризовались измеряемостью (1,5 см или больше) на PET-СТ или СТ. Пациенты получали непрерывное внутривенное введение (cIV) в течение 3-недельного вводного периода с последующим подкожным (SC) введением дозы в 5 когортах, дополнительные 2 недели введения дозы cIV и вариант второго цикла введения дозы cIV (как показано на фигуре 1). Первичной конечной точкой были безопасность и переносимость SC блинатумомаба; вторичные конечные точки включали фармакокинетику (PK), оценивание максимально переносимой дозы (MTD), т. е. самой высокой дозы, при которой 1/6 или менее пациентов характеризовались дозолIMITирующей токсичностью (DLT) и эффективностью (NCT 02961881).

### **Результаты**

[0095] Пациенты (n=29) имели медианный (диапазон) возраст 64 (42-75) года, 55% были мужчинами, 90% европеиды, со следующими подтипами лимфомы: фолликулярный I-IIIА (76%), маргинальной зоны (10%), мантийноклеточный (10%) и лимфоплазмочитарный (3%); ни у одного пациента ранее не было аллогематопозитической трансплантации стволовых клеток (HSCT), у 38% ранее была ауто-HSCT. Из 29 пациентов 5 прекратили прием блинатумомаба (D/C) вследствие АЕ (n=3), запроса пациента (1) и прогрессирования заболевания (1); 26 пациентов завершили исследование; пациенты получили медианное (диапазон) количество, составляющее 5 (3-

10) доз. АЕ, приводящие к D/C при SC лечении, включали неврологические явления в виде афазии и судорог.

[0096] Во время SC введения дозы наблюдались 2 случая дозолимитирующей токсичности (DLT) (афазия и судороги, оба у 1 пациента). Максимально переносимая доза (MTD) не была достигнута. У пяти пациентов были АЕ 3 степени (тромбоцитопения, эрозивный эзофагит, астения, инфекция, связанная с устройством, гипергликемия, афазия, судороги; у пациентов могли быть 3 или более АЕ выше 1 степени); фатальных АЕ или АЕ 4 степени не было. Представляющие интерес АЕ включали неврологические явления (все, n=15; 3 или выше степень, n=2), инфекции (2; 1) и синдром высвобождения цитокинов (4; 0). У одного пациента наблюдалась эритема в месте инъекции 1 степени. Антитела к блинатумомабу не были обнаружены.

[0097] Предварительные PK результаты были однородными среди когорт и 3 разных режимов введения дозы. После первой дозы максимальные концентрации (C<sub>max</sub>) достигались через примерно 5-12 часов, а показатели воздействия (C<sub>max</sub> и площадь под кривой концентрация-время [AUC] от 0-12 часов) повышались дозозависимым образом. В равновесном состоянии показатели воздействия (AUC в течение интервала введения дозы) повышались дозозависимым образом в случае интервалов введения дозы один раз каждые 12, 24 и 48 часов среди когорт. Биодоступность блинатумомаба и кажущийся конечный период полувыведения благоприятствовали увеличению интервала введения дозы до одного раза через день и, потенциально, более длительных интервалов. Интересно, что значения PK при данной схеме введения у 6 пациентов первой когорты очень положительные. А именно, биодоступность, составляющая 33,7%, была выше, чем прогнозировалось, и средний период полувыведения был неожиданно длиннее, чем при cIV (10,8 часа при SC введении дозы по сравнению с приблизительно 2 часами у пациентов, подвергнутых лечению путем cIV). Равновесные концентрации в течение обоих периодов инфузии cIV соответствовали ранее зарегистрированным у пациентов с NHL.

[0098] У всех пациентов общий уровень ответа (ORR) по критериям Чесона составил 69% (поддающийся оценке, n=23: полный ответ [CR] 21%; частичный ответ [PR] 48%; цикл 1 [C1], n= 22: ORR, 62%; CR, 14%; PR, 48%; цикл 2 [C2], n=17: 45%; 17%; 28%; соответственно); по критериям Лугано ORR составил 52% (n=21: CR, 24%; PR, 28%; C1, n=18: 45%; 17%; 28%; C2, n=12: 31%; 21%; 10%); для фолликулярной лимфомы ORR составил 77% по Чесону (n=19: CR, 23%; PR, 55%) и 55% по Лугано (n=15: CR, 23%; PR, 32%). Никакой зависимости эффективности или токсичности от дозы не наблюдалось, поскольку дозу SC вводили только в течение 1 недели, после 3 недель cIV и до 2 недель cIV; пациенты, которые не переносили cIV, не перешли на введение дозы SC.

### **Заключение**

[0099] У пациентов с индолентной R/R NHL блинатумомаб SC имел благоприятный профиль безопасности, с оговоркой, что пациенты, которые не переносили cIV блинатумомаб, не переходили на введение дозы SC. Эффективность была

сопоставима с таковой, наблюдавшейся при введении дозы cIV в предыдущих исследованиях блинатумомаба при NHL. Безопасность/переносимость введения SC блинатумомаба в течение всего цикла в настоящее время оценивается в исследовании фазы 1 пациентов с острым лимфобластным лейкозом R/R (NCT 04521231). Биодоступность и период полувыведения блинатумомаба показали многообещающие характеристики для введения SC, что требует дальнейшего исследования.

**Пример 2** - Подкожное введение блинатумомаба у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток

[0100] Обнадеживающий профиль риска, наблюдаемый в продолжающемся испытании, показанном в примере 1 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02961881) выше, и потенциальное удобство пути введения SC побудили авторов настоящего изобретения исследовать доставку SC блинатумомаба пациентам с другими злокачественными новообразованиями, такими как R/R B-ALL.

#### **Способы**

[0101] В продолжающемся многоцентровом одностороннем открытом исследовании по подбору дозы фазы 1b (NCT04521231) пациенты получали 2-5 циклов SC блинатумомаба. Подходящие пациенты имеют следующие характеристики:

возраст 18 или более лет;

диагноз B-ALL;

рефрактерность в отношении первичной индукционной терапии или терапии спасения;

рецидив заболевания, в том числе

не подвергнутый лечению рецидив (любая стадия),

рефрактерный рецидив или

рецидив после первой терапии спасения,

рецидив после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;

показатель статуса общего состояния Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), составляющий 2 или меньше;

количество бластов в костном мозге превышает или равняется 5%.

[0102] Длительность каждого цикла составляла 34 дня, и они включали 26-дневный период лечения и 8-дневный интервал без лечения. В когорте 1, цикл 1, пациенты получали либо 40 мкг, 120 мкг, 250 мкг, 500 мкг, либо максимально переносимую дозу (MTD) 3 раза в неделю SC блинатумомаба, один раз в день (QD) в дни 1-7, а затем 250 мкг 3 раза в неделю (MWF) в дни 8-26 в когортах 1 и 2, 500 мкг в когорте 3, 1000 мкг в когорте 4 или MTD; в последующих циклах пациенты получали 250 мкг (когорты 1 и 2), 500 мкг (когорта 3), 1000 мкг (когорта 4) 3 раза в неделю или MTD 2 раза в неделю в течение периода лечения (как показано на фигуре 2). Оценку костного мозга (BM) проводили в день 27 каждого цикла. Дополнительный режим введения дозы показан на фигуре 4 A) и B). На фигуре 4A) показана схема повышения дозы согласно изобретению, которую

применяют, когда у пациентов не наблюдается какой-либо DLT (дозолимитирующей токсичности) CRS. Стрелки на указанной фигуре от одной когорты указывают на следующую когорту, которую можно использовать. Если у пациента наблюдается DLT CRS в данной когорте, применяется схема понижения (как показано на фиг. 4 В)). Для примера, когда у пациента наблюдается DLT CRS в когорте 2, можно понизить дозы в соответствии со схемой, показанной в когортах 2.1 и 2.2 на фигуре 4 В).

### **Результаты**

[0103] Шесть пациентов из когорты 1 были включены на данную дату окончательного получения данных 22 июня 2021 года. Медианный возраст составлял 64 (диапазон 38-83) года. Количество предшествующих средств лечения варьировало в диапазоне 2-4. У двух пациентов заболевание было рефрактерным по отношению к первичной терапии или терапии спасения, у 2 пациентов был рецидив после химиотерапии, и у 2 пациентов был рецидив после предшествующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Медианное количество бластов ВМ в начале исследования составляло 85% (диапазон 28%-95%). Только у одного пациента имелось менее 50% бластов ВМ (28%). На момент включения все пациенты имели показатель ECOG, составляющий 0-1. Медианное количество начатых циклов SC блинатумомаба составило 1 (диапазон 1-3).

[0104] Показатели воздействия доз SC было сопоставимы с показателями эффективного воздействия при утвержденной схеме сIV блинатумомаба: средние равновесные концентрации составляли 215 и 853 пг/мл для доз SC три раза в неделю 40 мкг и 250 мкг соответственно по сравнению с 228 и 616 пг/мл для введения дозы сIV при 9 и 28 мкг/сутки соответственно. Фармакодинамический профиль перераспределения периферических иммунных клеток после SC блинатумомаба (циркулирующие CD3+ и CD8+ CD69+ Т-клетки), транзientное повышение уровня цитокинов (IL-6, IL-10, IFN-гамма) и снижение количеств CD19+ В-клеток ниже предела обнаружения соответствовал историческому фармакодинамическому профилю пациентов при введении сIV.

[0105] О явлениях синдрома высвобождения цитокинов 3 или выше степени не сообщалось (таблица 1). У одного пациента развился герпесный энцефалит и наблюдались неврологические явления 5 степени, не связанные с применением блинатумомаба; о других неврологических явлениях не сообщалось. Два пациента прекратили лечение вследствие неблагоприятных явлений (реакция в месте инъекции у пациента без ответа, гиперлейкоцитоз вследствие прогрессирования заболевания).

[0106] У трех пациентов наблюдался полный гематологический ответ (CR) без измеряемого остаточного заболевания (MRD) ( $<10^{-4}$ ) в течение 2 циклов, а у 1 пациента наблюдался морфологический частичный ответ (от 95% бластов ВМ в начале цикла 1 до 22% бластов в день 15). Этот пациент прекратил лечение в день 15 цикла 1 после прогрессирования экстрамедуллярного заболевания. На дату окончательного получения данных 2 пациента продолжали участвовать в исследовании. У этих пациентов был CR без MRD.

### Заключение

[0107] В этом исследовании в когорте 1 блинатумомаб SC продемонстрировал преимущественную противолейкозную активность у пациентов с R/R B-ALL, предварительно получавших тяжелое лечение. Фармакокинетические и фармакодинамические результаты подтверждают применение введения дозы SC. Профиль безопасности был управляемым и соответствовал заявленному для блинатумомаба cIV.

Таблица 1. Связанные с лечением неблагоприятные явления, возникшие в ходе лечения, и их наихудшая степень

Предпочтительный термин	Любая степень N=6 (%)	Степень 1 n (%)	Степень 2 n (%)	Степень 3 n (%)	Степень 4 n (%)	Степень 5 n (%)
CRS	4 (66,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пирексия	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Повышение аланинаминотрансферазы	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Повышение аспартатаминотрансферазы	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Астения	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Повышение билирубина в крови	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Реакция в месте инъекции	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нейтропения	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Сепсис	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тромбоцитопения	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)

[0108] В ходе клинического испытания, описанного выше, дополнительные данные, включающие в данный момент в общей сложности 9 пациентов, подытожены в таблице 2.

[0109] Концентрации блинатумомаба в сыворотке крови, показатели количества лимфоцитов и концентрации цитокинов в сыворотке крови оценивались перед каждым введением дозы и через регулярные интервалы времени после введения дозы в циклах лечения 1 и 2 в соответствии с протоколом.

### Оценки безопасности

[0110] Неблагоприятные явления классифицировали с применения общих терминологических критериев неблагоприятных явлений (СТСАЕ).

### Оценки эффективности

Полная ремиссия (CR) определяется как:

- менее 5% бластов в костном мозге;
- отсутствие признаков заболевания;
- полное восстановление показателей периферической крови;
- количество тромбоцитов более 100000/мкл
- абсолютное количество нейтрофилов более 1000/мкл.

[0111] Полная ремиссия с частичным гематологическим восстановлением (CRh) определяется как:

- менее 5% бластов в костном мозге;
- отсутствие признаков заболевания;
- частичное восстановление показателей периферической крови;
- количество тромбоцитов более 50000/мкл и
- абсолютное количество нейтрофилов более 500/мкл.

[0112] Полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением (CRi) определяется как:

- менее 5% бластов в костном мозге;
- отсутствие признаков заболевания и
- неполное восстановление показателей периферической крови;
- количество тромбоцитов более 100 000/мкл или
- абсолютное количество нейтрофилов более 1000/мкл (но не одновременно).

[0113] Ответ, заключающийся в минимальном остаточном заболевании (MRD), определяется как:

- обнаружение менее чем  $10^{-4}$  лейкозных клеток, определяемых с помощью проточной цитометрии или ПЦР.

Таблица 2. Фармакокинетические и фармакодинамические оценки

Ниже:	Все пациенты	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Неблагоприятное явление	N=9					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CRS	5 (55,6)	2 (22,2)	3 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пирексия	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Повышение аланинаминотрансферазы	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нейтропения	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Сепсис	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тромбоцитопения	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)

### Эффективность

[0114] Из общей сложности 9 пациентов в когортах 1 и 2:

- у пяти пациентов (5/9) достигнут MRD-отрицательный CR/CRh/CRi, 3 пациента были из когорты 1 (3/6), и 2 пациента были из когорты 2 (2/3);
- трое из пяти пациентов с ответом на лечение завершили от 2 до 5 циклов лечения;
- 1 пациент с ответом перешел на альтернативный курс терапии;
- у 1 пациента с ответом развилось неблагоприятное явление 5 степени, не связанное с лечением;
- все пациенты, достигнувшие CR/CRh/CRi, сделали это в течение первого цикла лечения;
- два пациента прекратили лечение вследствие прогрессирования заболевания; из них один пациент прекратил лечение вследствие прогрессирования экстрамедуллярного заболевания, но достиг частичного морфологического ответа (снижения количества бластов в костном мозге с 95% в начале цикла 1 до 22% в день 15) на момент прекращения лечения;
- два пациента не имели ответа при персистирующем заболевании после по меньшей мере одного цикла лечения, из них один пациент прекратил лечение после неблагоприятного явления (кожная сыпь в цикле 2).

#### **Фармакодинамика**

[0115] На фигуре 3 показано изменение фармакодинамических маркеров в ответ на лечение SC с помощью блинатумомаба. После введения SC блинатумомаба перераспределение периферических иммунных клеток (CD3+ CD8+CD69+ Т-клеток) отмечалось в пределах примерно 6-30 часов (фиг. 3а, 3б). Снижение количеств CD19+ В-клеток ниже предела обнаружения было отмечено в пределах примерно 48 часов после начала лечения (фиг. 3с). Было отмечено временное повышение уровней цитокинов (IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ ), пик которых достигался через примерно 6-24 часа после введения дозы (на фиг. 3д показаны изменения уровней IFN- $\gamma$  после начала лечения). Фармакодинамический профиль блинатумомаба SC был аналогичен таковому, наблюдаемому для блинатумомаба cIV. В этой дополнительной части представлен анализ результатов у пациентов, получавших блинатумомаб SC в случае R/R В-ALL. Профиль безопасности был управляемым и соответствовал заявленному для блинатумомаба cIV. Блинатумомаб SC продемонстрировал обнадеживающую противолейкозную активность у пациентов с R/R В-ALL, получавших тяжелое предварительное лечение, при обоих тестируемых уровнях доз. Были предоставлены доказательства сходных показателей фармакокинетического воздействия и фармакодинамических профилей по сравнению с эффективными дозами блинатумомаба cIV. Все субъекты, протестированные на данный момент в когортах 1 и 2, были отрицательными на антитела к блинатумомабу. Данные дают основание предполагать об отсутствии доказательств повышенной иммуногенности в условиях SC по сравнению с условиями cIV.

[0116] На дальнейших когортных стадиях описанного выше исследования подкожного введения блинатумомаба пациентам с рецидивирующим/рефрактерным ALL из предшественников В-клеток эффективность схемы была подтверждена. Из 14

пациентов (64%) у девяти индивидуумов наблюдались показатели полной ремиссии в пределах 1 цикла, и у 8/14 не было минимального остаточного заболевания (MRD).

[0117] В последующие когорты исследования было включено в общей сложности двадцать два пациента (6 в когорте 1, 3 в когорте 2, 5 в когорте 3 и 8 в когорте 4). Медианный возраст составлял 58 лет (диапазон, 19-83). Десять пациентов (50%) были в возрасте более 55 лет. Количество предшествующих средств лечения варьировало в диапазоне от 2 до 4. На момент включения все пациенты имели показатель Восточной кооперативной онкологической группы, составляющий 0-1. Шесть пациентов были рефрактерны по отношению к терапии первой линии или терапии спасения, у 9 пациентов был рецидив после химиотерапии, у 3 пациентов был рецидив после предшествующей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), у 1 пациента был рецидив после предшествующей HSCT и терапии с помощью Т-клеток с химерным антигенным рецептором для CD19, и у 1 пациента был рецидив после 2 предшествующих HSCT и терапии с помощью блинатумомаба, когда первоначальное остаточное заболевание было устранено с помощью блинатумомаба cIV, что сделало возможной первую HSCT. Медианное количество циклов полученного блинатумомаба SC составило 1 (диапазон, 1-5). Семь пациентов получили 1 цикл, 1 пациент получил 2, 1 пациент получил 4, и 2 пациента получили 5. Шесть пациентов завершили лечение во время цикла 1, и у 3 пациентов цикл 1 продолжается. Медианное количество бластов в костном мозге в начале исследования составляло 77% (диапазон, 6-100%).

[0118] Ни в одной когорте не сообщалось о дозолимитирующей токсичности. У семнадцати пациентов наблюдались неблагоприятные явления 3 степени или выше, возникшие во время лечения (TEAE; таблица). У шести пациентов (30,0%) наблюдалась нейротоксичность (NT) любой степени, а у 4 пациентов (20%) имелась NT 3 степени. У шестнадцати пациентов (80,0%) был синдром высвобождения цитокинов (CRS) любой степени, и у 2 пациентов (10,0%) был CRS 3 степени (когорта 4; каждое явление разрешалось в течение 48 ч, и возобновлялось введение последующей дозы цикла 1). Не наблюдалось случаев NT или CRS степени 4 или выше. Шесть пациентов прекратили лечение вследствие TEAE, из них 4 пациента были из когорты 1 (n=1, герпесный энцефалит степени 5, не связанный с блинатумомабом; n=1, реакция в месте инъекции в цикле 2 у пациентов без ответа; n=1, гиперлейкоцитоз вследствие прогрессирования заболевания; n=1, отек лица вследствие прогрессирования экстрамедуллярного заболевания) и 2 пациента были из когорты 3 (n=1, CRS степени 2, повышение активности печеночных ферментов степени 3 и NT степени 3 [дизартрия и дезориентация]; n=1, отсутствие ответа при заболевании). Предварительные результаты ПК показали, что наблюдаемые показатели воздействия (средние равновесные концентрации [SS]) блинатумомаба SC соответствовали показателям эффективного воздействия (концентрация SS) утвержденной схемы блинатумомаба cIV. Профиль PD продемонстрировал, что перераспределение и активация периферических Т-клеток (CD3+ и CD8+ CD69+ Т-клеток), временное повышение уровня цитокинов (IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ ) и

истощение CD19+ В-клеток соответствовали историческому профилю PD для блинатумомаба cIV.

[0119] Девять из 14 пациентов (64,3%) в когортах 1-3 достигли полного ответа с полным или частичным гематологическим выздоровлением (CR/CRh) в пределах 2 циклов блинатумомаба SC без наличия измеряемого остаточного заболевания (MRD менее  $10^{-4}$ ).

[0120] В когорту 4 было включено восемь пациентов. Через несколько недель после начала в когорте 4 и, как наблюдалось в когортах 1-3, субъекты в данном клиническом исследовании являются отрицательными по антителам к блинатумомабу. Также отсутствует повышенная иммуногенность в условиях подкожного введения по сравнению с непрерывным внутривенным (cIV) введением. Текущий уровень антител к лекарственному средству (ADA) в данном исследовании соответствует историческому уровню ADA к блинатумомабу (cIV) в нескольких клинических исследованиях, а совокупные данные при повышении дозы показывают отсутствие доказательств иммуногенности блинатумомаба, вводимого подкожно. Далее в когорте 4 (500 мкг подкожно в дни 1-7, т. е. в неделю 1; 1000 мкг подкожно вводили 3 раза в неделю в недели 2-4) не наблюдалось показателей дозолIMITирующей токсичности (DLT). Из 7/8 субъектов с измеряемой DLT (начало сентября 2022 года), 5 завершили по меньшей мере 1 цикл, и у 5/7 (71%) субъектов, с измеряемой DLT наблюдались значения полной ремиссии (MRD-отрицательные). Никаких клинически значимых показателей жизненно важных функций и лабораторных показателей (например, гематологических, биохимических, коагуляционных, анализа мочи, анализа CSF) отмечено не было.

[0121] В этом продолжающемся исследовании с повышением дозы фазы 1b блинатумомаб SC продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и противолейкозную активность у пациентов с R/R B-ALL, ранее подвергнутых тяжелому лечению. Показатели воздействия PK и профили PD соответствовали таковым, которые сообщались для схемы блинатумомаба cIV, что подтверждает применение введения дозы блинатумомаба SC в этой популяции пациентов. Были получены обнадеживающие результаты PK введения дозы блинатумомаба SC в когорте 4.

- $C_{\max}$  достигалась с медианой 6-12 часов.
- Примерно пропорциональное дозе повышение показателей воздействия.
- Введение дозы QD: 10- и 12-кратные параметры увеличения средней  $C_{\max}$  и AUC соответственно при 12,5-кратном увеличении дозы с 40 мкг до 500 мкг после первой дозы в день 1. Аналогичные результаты при введении дозы в день 4 в равновесном состоянии.
- Введение дозы TIW: 3,1- и 3,2-кратные параметры увеличения средней  $C_{\max}$  и AUC соответственно при 4-кратном увеличении дозы с 250 мкг до 1000 мкг в равновесном состоянии после введения дозы в день 10.
- Наблюдаемый кажущийся период полувыведения (примерно 8-19 ч) соответствует введению SC у субъектов с NHL.
- Оценки биодоступности при SC соответствуют введению SC у субъектов с NHL: прим. 27% (исследование с перекрестным сравнением с cIV с применением CL 1,89 л/ч,

рассчитанное на основе исторического среднего значения C<sub>ss</sub>, составляющего 616 пг/мл для введения дозы 28 мкг/сутки cIV из других исследований R/R ALL).

**Таблица 3.** TEAE у пациентов с R/R B-ALL, подвергнутых лечению с помощью блинатумомаба SC

	Всего (N=20) n (%)	Когорта 1 (N=6) n (%)	Когорта 2 (N=3) n (%)	Когорта 3 (N=5) n (%)	Когорта 4 (N=8) n (%)
TEAE (любая степень)	20 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	5 (100,0)	8 (100,0)
TEAE 3 степени или выше	17 (85,0)	6 (100,0)	2 (66,7)	4 (80,0)	2 (25,0)
Нейротоксичность	4 (20,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (50,0)
Нейтропения	3 (15,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	nd
Тромбоцитопения	3 (15,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	nd
CRS	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	nd
Серьезные TEAE	15 (75,0)	4 (66,7)	2 (66,7)	5 (100,0)	nd

R/R B-ALL, рецидивирующий или рефрактерный острый лимфобластный лейкоз из предшественников B-клеток; SC, подкожное; TEAE, неблагоприятное явление, возникшее во время лечения; nd, не определено.

**Таблица 4.** Сводные данные по безопасности, клиническому ответу

	Когорта 1 40 мкг QD/250 мкг TIW (N=6)	Когорта 2 120 мкг QD/250 мкг TIW (N=3)	Когорта 3 250 мкг QD/500 мкг TIW (N=5)	Когорта 4 500 мкг QD/1000 мкг TIW (N=8)
Статус когорты	Завершено	Завершено	Завершено	Завершено
DLT	Нет	Нет	Нет	Нет
Безопасность (неблагоприятное явление и степень) <sup>a</sup>	CRS 2 ст. (2 из 6)	CRS 2 ст. (1 из 3)	CRS 2 ст. (2 из 3)	CRS 3 ст. (2 из 8) <sup>b</sup> ; CRS 2 ст. (2 из 8)
	NT 3 ст. (1 из 6; начало в Wk3)	NT 2 ст. (1 из 3; начало в D9)	NT 3 ст. (1 из 5; начало после 3 <sup>ей</sup> дозы)	NT 3 ст. (4 из 8; начало в Wk1 [2 из 8] или Wk3 [2 из 8]) <sup>b</sup>

Случаи				
прерывания	2 из 6	1 из 3	2 из 5	6 из 8
приема дозы	(1 из 6)	(1 из 3)	(2 из 5)	(5 из 8)
(в первую неделю)				
Клинический	MRD-	MRD-	MRD-	MRD-
ответ	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный
	CR	CR	CR	CR
	(3 из 6, 50%)	(2 из 3, 67%)	(4 из 5, 80%)	(5 из 7, 71%)
				(1 субъект NE)
Иммуногенность				
(результаты после				
исходного уровня				
	3 (15,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
с положительным				
ADA)				

- NT=Нейротоксичность NE не подлежит оценке
- <sup>a</sup>CRS возникал в течение первых 3 дней лечения.
- <sup>b</sup>У одного субъекта в когорте 4 наблюдался CRS 3 ст. (после дозы в D1) и NT 3 ст. (после 5-й дозы TIW).

### ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID	белок/ нуклеинова	Описание	Последовательность
NO:	я кислота		
1	Белок	Биспецифическая одноцепочечная молекула CD19xCD3	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQS VDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDA SNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEK VDAATYHCQQSTEDPWTFGGGKLEI KGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGAE LVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNW VKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDTNYNG KFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASE DSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYW GGGTTVTVSSGGGGSDIKLQQSGAELA RPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVK

2 Нуклеиновая кислота Биспецифическая одноцепочечная молекула CD19хCD3

QRPQGQLEWIGYINPSRGYTNYNQKFK  
 DKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA  
 VYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTV  
 SSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQLTQS  
 PAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMN  
 WYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPI  
 RFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC  
 QQWSSNPLTFGAGTKLELK  
 GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCAGC  
 TTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGA  
 GGGCCACCATCTCCTGCAAGGCCAGC  
 CAAAGTGTTGATTATGATGGTGATAG  
 TTATTTGAACTGGTACCAACAGATTC  
 CAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC  
 TATGATGCATCCAATCTAGTTTCTGG  
 GATCCCACCCAGGTTTAGTGGCAGTG  
 GGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC  
 ATCCATCCTGTGGAGAAGGTGGATGC  
 TGCAACCTATCACTGTCAGCAAAGTA  
 CTGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGA  
 GGGACCAAGCTCGAGATCAAAGGTG  
 GTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC  
 GGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGCAGCT  
 GCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGA  
 GGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCC  
 TGCAAGGCTTCTGGCTATGCATTCAG  
 TAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGC  
 AGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAGTG  
 GATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATG  
 GTGATACTAACTACAATGGAAAGTTC  
 AAGGGTAAAGCCACTCTGACTGCAG  
 ACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATG  
 CAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGGA  
 CTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAC  
 GGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTAT

TACTATGCTATGGACTACTGGGGCCA  
AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCG  
GAGGTGGTGGATCCGATATCAAAC TG  
CAGCAGTCAGGGGCTGAACTGGCAA  
GACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCC  
TGCAAGACTTCTGGCTACACCTTTAC  
TAGGTACACGATGCACTGGGTAAAAC  
AGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATG  
GATTGGATACATTAATCCTAGCCGTG  
GTTATACTAATTACAATCAGAAGTTC  
AAGGACAAGGCCACATTGACTACAG  
ACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATG  
CAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGA  
CTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAT  
ATTATGATGATCATTACTGCCTTGAC  
TACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC  
AGTCTCCTCAGTCGAAGGTGGAAGTG  
GAGGTTCTGGTGGAAAGTGGAGGTTCA  
GGTGGAGTCGACGACATTCAGCTGAC  
CCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCAT  
CTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGAC  
CTGCAGAGCCAGTTCAAGTGTAAGTT  
ACATGAACTGGTACCAGCAGAAGTC  
AGGCACCTCCCCAAAAGATGGATTT  
ATGACACATCCAAAGTGGCTTCTGGA  
GTCCCTTATCGCTTCAGTGGCAGTGG  
GTCTGGGACCTCATACTCTCTCACAA  
TCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCT  
GCCACTTATTACTGCCAACAGTGGAG  
TAGTAACCCGCTCACGTTCCGGTGCTG  
GGACCAAGCTGGAGCTGAAA  
QVQLQQSGAELVRPGSSVKISKASGY  
AFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWP  
GDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTA  
YMLSSLASEDSA VYFCARRETTTVGR

4	Нуклеиновая кислота	VH к CD19	<p>           YYYAMDYWGQGTTVTVSS            CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGC            TGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCTCAG            TGAAGATTCCTGCAAGGCTTCTGGC            TATGCATTCAGTAGCTACTGGATGAA            CTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAG            GGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTG            GCCTGGAGATGGTGATACTAACTACA            ATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGCCAC            TCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCA            CAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTA            GCATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTT            CTGTGCAAGACGGGAGACTACGACG            GTAGGCCGTTATTACTATGCTATGGA            CТАCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC            ACCGTCTCCTCC         </p>
5	Белок	VL к CD19	<p>           DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQS            VDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDA            SNLVSGIPPRFSGSGS GTDFTLNIHPVEK            VDAATYHCQQSTEDPWTFGGG TKLEI            K            GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCAGC            TTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGA            GGGCCACCATCTCCTGCAAGGCCAGC            CAAAGTGTTGATTATGATGGTGATAG            TTATTTGAACTGGTACCAACAGATTC            CAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC            TATGATGCATCCAATCTAGTTTCTGG            GATCCCACCCAGGTTTAGTGGCAGTG            GGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC            ATCCATCCTGTGGAGAAGGTGGATGC            TGCAACCTATCACTGTCAGCAAAGTA            CTGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGA            GGGACCAAGCTCGAGATCAAA         </p>
6	Нуклеиновая кислота	VL к CD19	<p>           DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGY         </p>
7	Белок	VH к CD3	<p>           DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGY         </p>

8	Нуклеиновая кислота	VH к CD3	<p>TFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINP  SRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAY  MQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCL  DYWGQGTTLTVSS</p> <p>GATATCAAACCTGCAGCAGTCAGGGG  CTGAACTGGCAAGACCTGGGGCCTCA  GTGAAGATGTCCTGCAAGACTTCTGG  CTACACCTTTACTAGGTACACGATGC  ACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACA  GGGTCTGGAATGGATTGGATAACATTA  ATCCTAGCCGTGGTTATACTAATTAC  AATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCA  CATTGACTACAGACAAATCCTCCAGC  ACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCT  GACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATT  ACTGTGCAAGATATTATGATGATCAT  TACTGCCTTGACTACTGGGGCCAAGG  CACCCTCTCACAGTCTCCTCA</p>
9	Белок	VL к CD3	<p>DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSS  VSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVA  SGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDA  ATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK</p> <p>GACATTCAGCTGACCCAGTCTCCAGC  AATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGA  AGGTACCATGACCTGCAGAGCCAGT  TCAAGTGTAAGTTACATGAACTGGTA  CCAGCAGAAGTCAGGCACCTCCCCCA</p>
10	Нуклеиновая кислота	VL к CD3	<p>AAAGATGGATTTATGACACATCCAAA  GTGGCTTCTGGAGTCCCTTATCGCTTC  AGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCATA  CTCTCTCACAATCAGCAGCATGGAGG  CTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGC  CAACAGTGGAGTAGTAACCCGCTCAC  GTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGC  TGAAA</p>

11	Белок	CD3 CDR-H1	GYTFTRYTMH
12	Белок	CD3 CDR-H2	YINPSRGYTNYNQKFKD
13	Белок	CD3 CDR-H3	YYDDHYCLDY
14	Белок	CD3 CDR-L1	RASSSVSYMN
15	Белок	CD3 CDR-L2	DTSKVAS
16	Белок	CD3 CDR-L3	QQWSSNPLT
17	Белок	CD19 CDR-H1	GYAFSSYWMN
18	Белок	CD19 CDR-H2	QIWPGDGDNTNYNGKFKG
19	Белок	CD19 CDR-H3	RETTTVGRYYYAMDY
20	Белок	CD19 CDR-L1	KASQSVDYDGD SYLN
21	Белок	CD19 CDR-L2	DASNLVS
22	Белок	CD19 CDR-L3	QQSTEDPWT

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. WO 99/54440
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
3. WO 2004/106381
4. Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-70;
5. Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-5;
6. Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-7;
7. Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-103;
8. Brühl, J. Immunol., (2001), 166, 2420-2426.
9. Sela, (1969) Science 166, 1365
10. Laver, (1990) Cell 61, 553-6

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или снижения тяжести лимфомы или лейкоза у пациента с применением привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции, связывающейся с CD19, включающий стадии:

- введения указанной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции указанному пациенту в первом цикле лечения;

- где по меньшей мере две отдельные дозы первого количества указанной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции вводят подкожно в первый предварительно определенный период;

- где необязательно по меньшей мере две отдельные дозы второго количества указанной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции вводят подкожно во второй предварительно определенный период.

2. Способ по п. 1, где по меньшей мере один дополнительный цикл лечения предшествует указанному первому циклу лечения и/или следует за ним.

3. Способ по любому из п. 1 и п. 2, где третий предварительно определенный период без лечения предшествует указанному первому циклу лечения и/или следует за ним.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где четвертый предварительно определенный период без лечения следует за указанным первым предварительно определенным периодом.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где первое количество вводят в от 2 до 9 отдельных дозах.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где первый предварительно определенный период составляет от 5 до 9 дней, конкретно 7 дней.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где первое количество составляет от 10 до 80 мкг, от 20 до 80 мкг, конкретно от 30 до 75 мкг, более конкретно от 35 до 50 мкг, более конкретно 40 мкг.

8. Способ по любому из пп. 1-6, где первое количество составляет от 100 до 150 мкг, от 110 мкг до 130 мкг, конкретно 120 мкг.

9. Способ по любому из пп. 1-6, где первое количество составляет от 150 до 300 мкг, от 200 мкг до 275 мкг, конкретно 250 мкг.

10. Способ по любому из пп. 1-6, где первое количество составляет от 250 до 750 мкг, от 375 мкг до 625 мкг, конкретно 500 мкг.

11. Способ по любому из пп. 1-6, где первое количество составляет от 500 до 1500 мкг, от 600 мкг до 1250 мкг, конкретно 1000 мкг.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где второй предварительно определенный период составляет от 1 до 28 дней, конкретно от 1 до 21 дня.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в частности, способ по п. 7 и п. 8, где второе количество составляет от 200 до 750 мкг, конкретно от 225 до 275 мкг, более конкретно 250 мкг.

14. Способ по любому из пп. 1-12, в частности, способ по п. 9, где второе количество составляет от 250 до 750 мкг, от 375 мкг до 625 мкг, конкретно 500 мкг.

15. Способ по любому из пп. 1-12, в частности, способ по п. 10, где второе количество составляет от 500 до 1250 мкг, от 600 мкг до 1250 мкг, конкретно 1000 мкг.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где второе количество вводят от 2 до 5 раз в неделю, конкретно 3 раза в неделю.

17. Способ по любому из пп. 1-9 и п. 12 и п. 13, в частности, способ по п. 9, п. 12 или п. 13, где количество, вводимое в по меньшей мере одном последующем цикле, составляет от 200 до 300 мкг, конкретно от 225 до 275 мкг, более конкретно 250 мкг.

18. Способ по любому из пп. 1-10 и пп. 12-14, в частности, способ по п. 10, п. 12, п. 13 или п. 14, где количество, вводимое в по меньшей мере одном последующем цикле, составляет от 250 до 750 мкг, от 375 мкг до 625 мкг, конкретно 500 мкг.

19. Способ по любому из пп. 1-10, в частности, способ по п. 10, п. 11, п. 12 и п. 15, где количество, вводимое в по меньшей мере одном последующем цикле, составляет от 500 до 1500 мкг, от 750 мкг до 1250 мкг, конкретно 1000 мкг.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где количество в по меньшей мере одном последующем цикле вводят от 2 до 5 раз в неделю, предпочтительно 3 раза в неделю, которое необязательно вводят подкожно.

21. Способ по любому из пп. 1-18, где количество в по меньшей мере одном последующем цикле вводят от 2 до 5 раз в неделю, предпочтительно 2 раза в неделю, которое необязательно вводят подкожно.

22. Способ по любому из пп. 1-6, где первое количество составляет или от 100 мкг до 800 мкг, или от 200 до 700 мкг, конкретно приблизительно 112 мкг, 225 мкг, 450 мкг или 675 мкг.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция связывается с CD3.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция связывается с CD3 человека и макака.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция представляет собой одноцепочечную полипептидную конструкцию.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция содержит области CDR, представленные под SEQ ID NO: 11-22.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где привлекающая Т-клетки полипептидная конструкция содержит области VH и VL, представленные под SEQ ID NO: 3, 5, 7 и 9.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где лимфома или лейкоз выбраны из группы, включающей NHL и ALL.

29. Способ по любому из пп. 1-19, где пациента подвергли и/или будут подвергать по меньшей мере одному дополнительному средству лечения, предшествующему схеме подкожного введения, изложенной в любом из предыдущих пунктов, где указанное предшествующее и/или дополнительное средство лечения выбрано из группы,

включающей введение cIV средства, истощающего В-клетки, в частности, блинатумомаба, введение средства терапии на основе Т-клеток с CD19-специфическим CAR, введение средства, нацеливающегося на CD20, и/или химиотерапию.

30. Способ по любому из пп. 1-21 и пп. 23-29, где первое количество составляет от 30 до 50 мкг, конкретно 40 мкг, и пациент страдает (рецидивирующим/рефрактерным) острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток.

31. Способ по любому из пп. 1-6 и пп. 22-29, где пациент страдает (рецидивирующей/рефрактерной, R/R) индолентной неходжкинской лимфомой.

32. Устройство, содержащее контейнер/сосуд, содержащие привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, связывающуюся с CD19, в количестве, указанном в любом из предыдущих пунктов.

33. Устройство по п. 32, в котором контейнер/сосуд предварительно заполнены для однократного применения.

34. Набор частей, содержащий по меньшей мере один контейнер/сосуд, содержащие привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, связывающуюся с CD19, в количестве, указанном в любом из предыдущих пунктов, необязательно вместе с устройством для введения указанной привлекающей Т-клетки полипептидной конструкции, связывающейся с CD19, пациенту, как определено в предыдущих пунктах.

35. Композиция для применения в способе по любому из предыдущих пп. 1-31, содержащая а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, б) фосфат калия, с) сахарозу, d) маннит, e) сульфобутиловый эфир бетациклодекстрина и f) полисорбат 80.

36. Композиция для применения по п. 35, где pH находится в диапазоне pH от 6,5 до 7,5, pH от 6,7 до 7,3, pH от 6,8 до 7,2, pH от 6,9 до 7,1, например, pH 7,0.

37. Композиция для применения в способе по любому из предыдущих пп. 1-31, содержащая а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, L-глутаминовую кислоту, сахарозу и полисорбат 80.

38. Композиция для применения по п. 37, где pH находится в диапазоне pH от 4,0 до 4,4, pH от 4,1 до 4,3, например, pH 4,2.

39. Композиция для применения в способе по любому из предыдущих п. 35 и п. 36, содержащая а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, б) 10 мМ фосфата калия, 2% (вес/об.) сахарозы, 4% (вес/об.) маннита, 1% (вес/об.) сульфобутилового эфира бетациклодекстрина, 0,01% (вес/об.) полисорбата 80, при этом указанная композиция характеризуется pH 7,0.

40. Композиция для применения в способе по любому из предыдущих п. 37 и п. 38, содержащая а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, б) 10 мМ L-глутаминовой кислоты, 9% (вес/об.) сахарозы, 0,01% (вес/об.) полисорбата 80, при этом предпочтительно указанная композиция характеризуется pH 4,2.

41. Способ лечения по любому из предыдущих пп. 1-31, включающий подкожное введение фармацевтической композиции, содержащей а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, б) фосфат калия, с) сахарозу, d) маннит, e)

сульфобутиловый эфир бетациклодекстрина и f) полисорбат 80.

42. Способ лечения по п. 41, где рН фармацевтической композиции находится в диапазоне рН от 6,5 до 7,5, рН от 6,7 до 7,3, рН от 6,8 до 7,2, рН от 6,9 до 7,1, например, рН 7,0.

43. Способ лечения по любому из предыдущих пп. 1-31, включающий подкожное введение фармацевтической композиции, содержащей а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, L-глутаминовую кислоту, сахарозу и полисорбат 80.

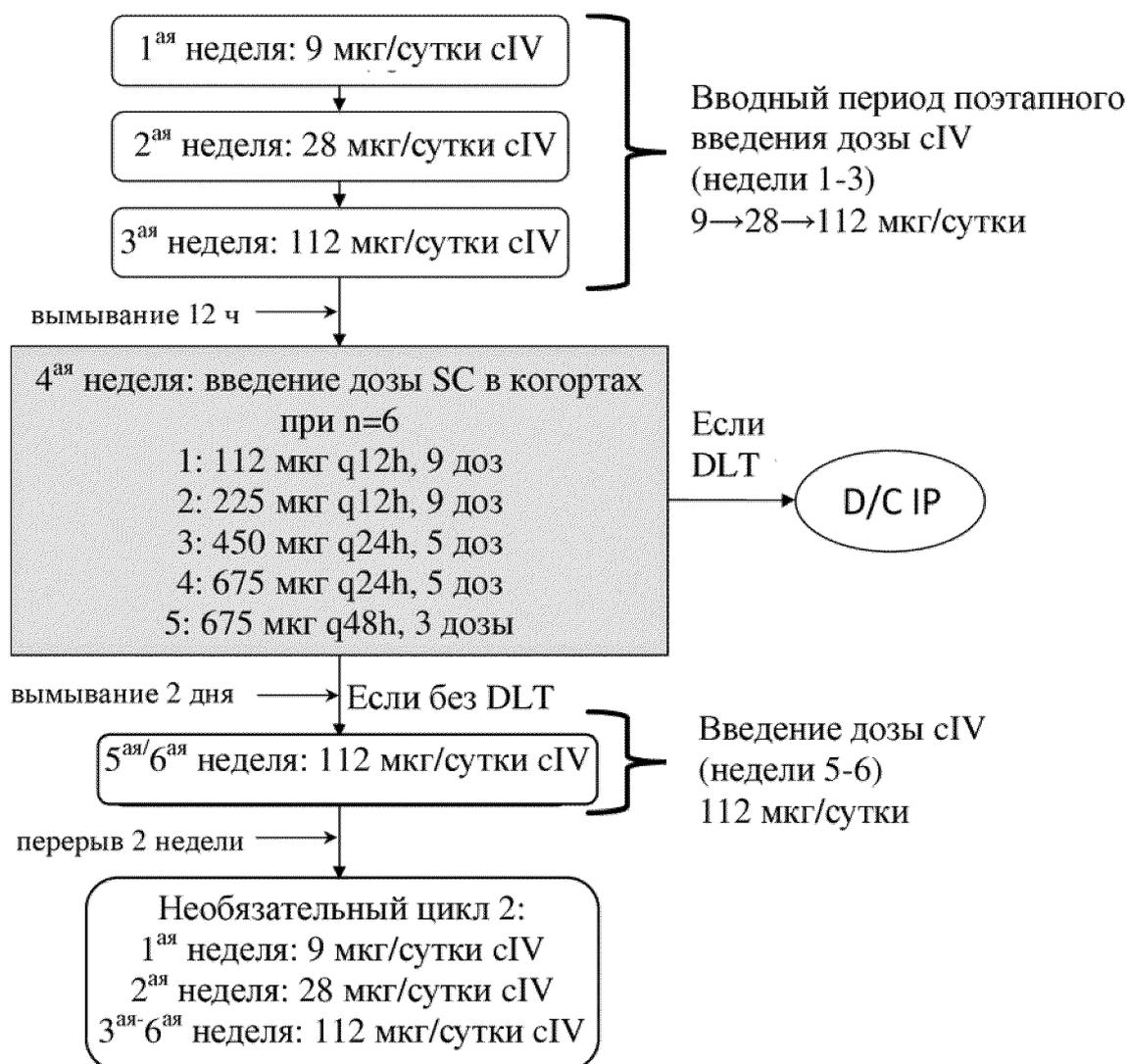
44. Способ лечения по п. 43, где рН фармацевтической композиции находится в диапазоне рН от 4,0 до 4,4, рН от 4,1 до 4,3, например, рН 4,2.

45. Способ лечения по любому из предыдущих п. 41 и п. 42, включающий подкожное введение фармацевтической композиции, содержащей а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, б) 10 мМ фосфата калия, 2% (вес/об.) сахарозы, 4% (вес/об.) маннита, 1% (вес/об.) сульфобутилового эфира бетациклодекстрина, 0,01% (вес/об.) полисорбата 80, где указанная композиция характеризуется рН приблизительно 7,0.

46. Способ лечения по любому из предыдущих п. 37 и п. 38, включающий подкожное введение фармацевтической композиции, содержащей а) привлекающую Т-клетки полипептидную конструкцию, б) 10 мМ L-глутаминовой кислоты, 9% (вес/об.) сахарозы, 0,01% (вес/об.) полисорбата 80, где указанная композиция характеризуется рН приблизительно 4,2.

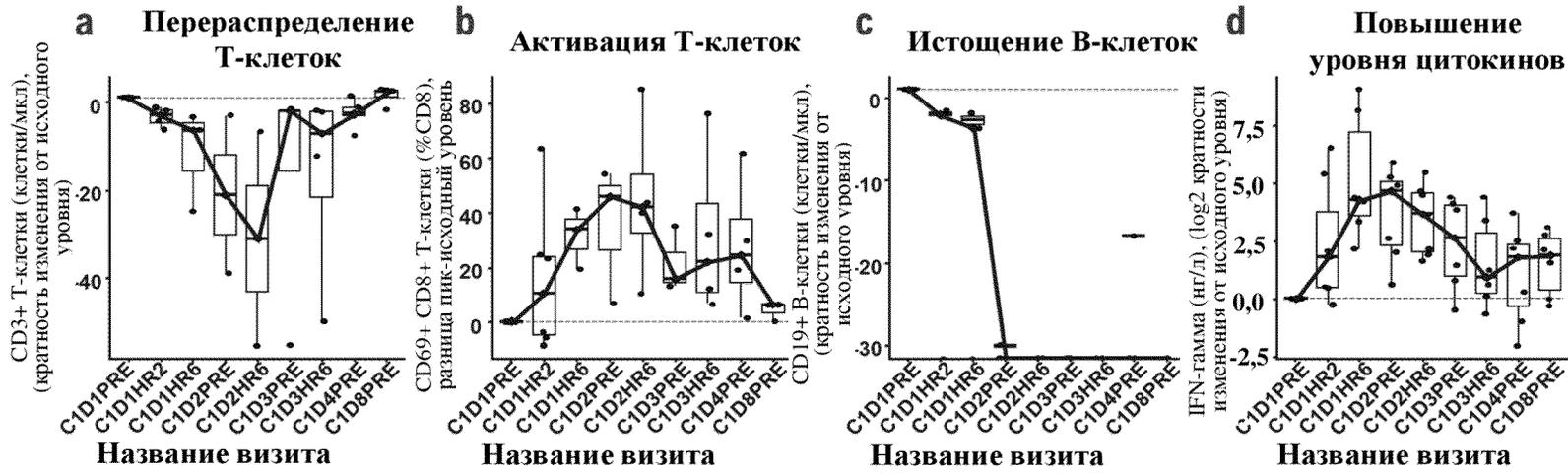
По доверенности

Фигура 1



Фигура 2

Введение дозы		Когорта				
		1	2	3	4	5
Цикл 1	Дни 1-7	40 мкг	120 мкг	250 мкг	500 мкг	MTD
	Схема	QD				
	Дни 8-26	250 мкг	250 мкг	500 мкг	1000 мкг	MTD
	Схема	3 x неделя				2 x неделя
Цикл 2-5		250 мкг	250 мкг	500 мкг	1000 мкг	MTD
Схема		3 x неделя				2 x неделя



Фигура 3

