

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491137** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.07.31

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.02

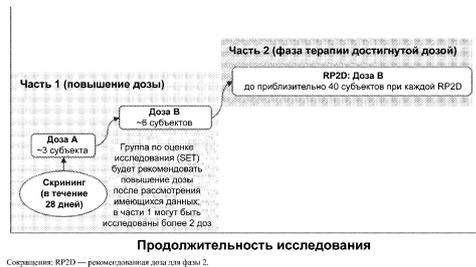
(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИДОВ РАКА И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ВСМАХCD3**

(31) **63/275,368; 63/288,279; 63/348,036**
(32) **2021.11.03; 2021.12.10; 2022.06.02**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/079147**
(87) **WO 2023/081705 2023.05.11**
(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Голдберг Дженна, Язилек Ягода,
Верона Ралука, Вайс Брендан (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Описаны способы лечения видов рака и повышения эффективности биспецифических антител ВСМАхCD3. В частности, описаны способы применения биспецифического антитела ВСМАхCD3, антитела к CD38 и/или помалидомида для лечения видов рака, в частности рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы.



202491137

A1

A1

202491137

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИДОВ РАКА И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ВСМАХCD3

5

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки № 63/275,368, поданной 3 ноября 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/288,279, поданной 10 декабря 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/348,036, поданной 2 июня 2022 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

10

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Рассматриваемая в данный момент заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате XML и в полном объеме включенный в настоящий документ путем ссылки. Копия упомянутого перечня в формате XML, созданная 28 октября 2022 г., называется 258199.060902_PRD4190WOPCT1_SL.xml и имеет размер 64,1 килобайта.

15
20

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Описаны способы лечения видов рака и повышения эффективности биспецифических антител ВСМАхCD3.

25

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] С 1990 по 2016 гг. число случаев множественной миеломы (ММ) во всем мире увеличилось на 126%, а смертность увеличилась на 94%. По оценкам, в Соединенных Штатах Америки в 2020 г. будет выявлено 32 270 новых случаев ММ, и 140 779 человек уже живут с этим заболеванием. В Европе множественная миелома является второй по распространенности гематологической злокачественной опухолью: по оценкам, в 2020 г. в 27 европейских странах были зарегистрированы 35 842 новых случая (Европейская онкологическая информационная система, 2020 г.). Несмотря на множество терапевтических вариантов заболевание чаще всего рецидивирует и остается неизлечимым. При

30

каждом последующем рецидиве симптомы возвращаются, качество жизни ухудшается, а вероятность и продолжительность ответа, как правило, уменьшается.

[0005] Рецидивирующая и рефрактерная множественная миелома представляет собой конкретную неудовлетворенную медицинскую потребность. Пациенты, заболевание которых прогрессирует после получения стандартной терапии (такой как ингибиторы протеасом [ИП] или иммуномодулирующие лекарственные средства [IMiD]), трудно поддаются лечению, поскольку они уже подвергались воздействию 2 основных классов препаратов, и необходимы новые эффективные и удобные варианты лечения. Несмотря на то что миелома остается неизлечимым заболеванием, < 40% пациентов получают третью линию терапии. Схемы лечения, содержащие леналидомид, все чаще становятся стандартной терапией первой линии в США и в большинстве стран Европы как для пациентов, подходящих для трансплантации, так и для пациентов, не подходящих для трансплантации. В результате этих клинических подходов большинство пациентов с рецидивирующей множественной миеломой подвергаются воздействию леналидомида при первом рецидиве.

[0006] Уничтожение перенаправленными Т-клетками является желаемым механизмом действия во многих терапевтических областях. Как правило, молекулы, перенаправляющие Т-клетки, конструируют так, чтобы они имели по меньшей мере два антигенсвязывающих сайта, причем один сайт связывается с поверхностным антигеном клетки-мишени, а другой сайт связывается с поверхностным антигеном Т-клетки. Среди поверхностных антигенов Т-клеток для уничтожения перенаправленными Т-клетками в качестве мишени наиболее часто используется эpsilon-субъединица человеческого CD3 из белкового комплекса TCR. Как в доклинических, так и в клинических исследованиях было показано, что перенаправление Т-клеток опосредуют различные форматы биспецифических антител.

[0007] Опухоли обходят иммунное распознавание за счет создания иммуносупрессивного микроокружения опухоли (ТМЕ). В условиях устойчивого антигена и воспаления в ТМЕ Т-клетки становятся истощенными или нефункциональными и постепенно теряют свою эффекторную функцию и способность к пролиферации. Нарушение функции и сокращение числа Т-клеток, доступных для зацепления с терапевтическими средствами, которые опосредуют уничтожение перенаправленными Т-клетками, может снизить противоопухолевую

эффективность терапевтического средства. Существует потребность в повышении функциональности Т-клеток для оптимальной эффективности терапевтических средств, опосредующих уничтожение перенаправленными Т-клетками.

[0008] Теклистамаб (Тес) представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с антигеном созревания В-клеток (BCMA) и CD3.

Даратумумаб (Dara) представляет собой моноклональное антитело, одобренное для лечения ММ, которое нацелено на CD38 на клетках ММ, что приводит к непосредственной цитотоксичности для клеток ММ. Необходимы новые препараты для лечения рака, в частности множественной миеломы (ММ), которая остается неизлечимой у большинства пациентов с рецидивами или развивающейся устойчивостью к стандартной терапии.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В настоящее время обнаружено, что с применением схемы введения, описанной в данной заявке, комбинацию биспецифического антитела BCMAxCD3 и антитела к CD38 в форме лекарственного препарата DARZALEX® (даратумумаб), каждое из которых опосредует уничтожение клеток множественной миеломы при взаимодействии с мишенью на одной клетке, можно безопасно вводить субъекту для лечения рака, в частности рецидивирующей/рефрактерной ММ.

[0010] В одном общем аспекте заявка относится к способу лечения рака, такого как множественная миелома, у субъекта, нуждающегося в этом, включая:

- (1) введение субъекту биспецифического антитела BCMAxCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
- (2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.

[0011] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 вводят субъекту внутривенно в дозе от 200 мкг/кг до 350 мкг/кг, например 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350 мкг/кг или любая промежуточная доза, каждые 1–4 недели.

[0012] В некоторых вариантах осуществления способ включает следующие этапы:

- (1) подкожное введение субъекту биспецифического антитела BCMAxCD3 в дозе от 1 мг/кг до 6 мг/кг или от 200 мг до 400 мг каждые 1–4 недели, и

(2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1600 мг до 2000 мг каждые 1–4 недели.

5 **[0013]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает подкожное введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе менее 0,5 мг/кг перед этапом (1).

10 **[0014]** В соответствии с вариантами осуществления, представленными в заявке, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 5, 5,5 или 6 мг/кг, или в фиксированной дозе 60, 100, 150, 200, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг или 600 мг, или в любой промежуточной дозе один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в четыре недели. Например, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 можно вводить субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг еженедельно, 3,0 мг/кг еженедельно или один раз в две 15 недели или 300 мг один раз в две недели.

20 **[0015]** В одном варианте осуществления, представленном в заявке, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг еженедельно, а антитело к CD38 вводят субъекту подкожно в дозе 1800 мг один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения.

25 **[0016]** В другом варианте осуществления, представленном в заявке, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг один раз в неделю с недели 1 по неделю 8 лечения и в дозе 3,0 мг/кг один раз в две недели после недели 8 лечения, например, с недели 9 по неделю 24 лечения, а антитело к CD38 вводят субъекту подкожно в дозе 1800 мг один раз в неделю с недели 1 по неделю 8 лечения, один раз в две недели с недели 9 по неделю 24 лечения и один раз в четыре недели после недели 24 лечения.

30 **[0017]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 6,0 мг/кг один раз в месяц после недели 8 лечения, например, после 4–12 недель подкожного введения 3,0 мг/кг один раз в две недели.

[0018] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения вместе с гHuPH20, например около 30 000 ед. гHuPH20.

[0019] В способе по заявке может применяться любое приемлемое биспецифическое антитело ВСМАхCD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3, пригодное для применения, содержит:

- 5 (i) ВСМА-связывающий домен, содержащий переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20 соответственно, и переменную область легкой цепи (VL), имеющую определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 23 соответственно, и
- 10 (ii) CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 и SEQ ID NO: 30 соответственно, и VL, имеющую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 и SEQ ID NO: 33 соответственно.

[0020] В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 24, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 25. CD3-связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 35. Предпочтительно биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит первую тяжелую цепь (HC1), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 26, первую легкую цепь (LC1), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 27, вторую тяжелую цепь (HC2), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 36, и вторую легкую цепь (LC2), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 37. Более предпочтительно биспецифическое антитело ВСМАхCD3 представляет собой теклистамаб.

30 **[0021]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH, имеющую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 соответственно, и VL, имеющую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13 соответственно. Предпочтительно антитело к

CD38 содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 6, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 7. Более предпочтительно антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

[0022] В одном варианте осуществления заявка относится к способу лечения множественной миеломы у субъекта, нуждающегося в этом, включая:

(1) подкожное введение субъекту 1,5 мг/кг биспецифического антитела BCMAxCD3 один раз в неделю с недели 1 по неделю 8 лечения, и 3,0 мг/кг биспецифического антитела BCMAxCD3 один раз в две недели, и/или 6,0 мг/кг биспецифического антитела BCMAxCD3 один раз в месяц после недели 8 лечения, и

(2) подкожное введение субъекту 1800 мг антитела к CD38 один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения,

причем биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 26, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 27, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 36 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 37, и при этом антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

[0023] В некоторых вариантах осуществления, представленных в заявке, субъект получил по меньшей мере одно предшествующее лечение в отношении множественной миеломы, причем предпочтительно у субъекта имеет место рецидив или рефрактерность к по меньшей мере одной форме предшествующей терапии, более предпочтительно предшествующее лечение включает в себя по меньшей мере одно из ингибитора протеасом (ИП) и иммуномодулирующего препарата (IMiD). У субъекта может иметь место рефрактерность или рецидив по отношению к терапии, такой как терапия, выбранная из группы, состоящей из антитела к CD38, леналидомида, бортезомиба, помалидомида, карфилзомиба, элтузумаба, иксазомиба, мелфалана и талидомида или любой их комбинации.

Предпочтительно, если субъект получал только 1 предшествующую линию терапии, у субъекта имеет место рефрактерность к леналидомиду.

[0024] В некоторых вариантах осуществления способ по заявке дополнительно включает проведение субъекту другого лечения против рака, включая, без

ограничений, помалидомид, даратумумаб, дексаметазон, бортезомиб и леналидомид.

5 **[0025]** В некоторых вариантах осуществления способ согласно вариантам осуществления, представленным в заявке, приводит к активации Т-клеток, такой как увеличение по меньшей мере одного из CD25, PD-1, CD38 на Т-клетках CD4 и/или CD8. Способ по вариантам осуществления, представленным в заявке, также может приводить к увеличению частоты по меньшей мере CD38+ CD8+ Т-клеток, CD38+ CD4+ Т-клеток и/или регуляторных Т-клеток (Treg).

10 **[0026]** Другой общий аспект заявки относится к антителу к CD38, описанному в настоящем документе, для применения в способе лечения рака, такого как ММ, более конкретно рецидивирующей или рефрактерной ММ, при этом способ включает:

- (1) введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
- 15 (2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.

[0027] Другой общий аспект заявки относится к биспецифическому антителу ВСМАхCD3, как описано в настоящем документе, для применения при лечении рака, такого как ММ, более конкретно рецидивирующей или рефрактерной ММ, при этом лечение включает в себя:

- (1) введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
- 20 (2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.

25 **[0028]** Другой общий аспект заявки относится к комбинации или набору антитела к CD38, как описано в настоящем документе, и биспецифического антитела ВСМАхCD3, как описано в настоящем документе, для применения при лечении рака, такого как ММ, более конкретно рецидивирующей или рефрактерной ММ, при этом лечение включает в себя:

- 30 (1) введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
- (2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.

[0029] Заявка дополнительно относится к применению комбинации антитела к CD38, как описано в настоящем документе, и биспецифического антитела ВСМАхCD3, как описано в настоящем документе, при получении лекарственного средства для лечения рака, такого как ММ, более конкретно рецидивирующей или рефрактерной ММ, при этом лечение включает в себя:

- (1) введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
- (2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.

10

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0030] Вышеупомянутое краткое изложение, а также последующее подробное описание изобретения станут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми графическими материалами. Необходимо понимать, что изобретение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

15

[0031] На Фиг. 1 представлен схематический обзор части 1 и части 2 исследования фазы 1 в отношении теклистамаба, вводимого в комбинации с подкожным введением даратумумаба при рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломе (RRMM).

20

[0032] На Фиг. 2 показаны доли ответов пациентов, получавших даратумумаб и теклистамаб в части 1 и части 2 исследования (дата завершения сбора данных для анализа — 6 апреля 2022 г.). Dara п/к 1800 мг + Тес п/к (1,5 мг/кг 1 р/нед, или 3 мг/кг 1 р/нед, или 3 мг/кг 1 р/2 нед); CR — полный ответ; D/C — прекращенный; Dara — даратумумаб; MR — минимальный ответ; PD — прогрессирующее заболевание; PR — частичный ответ; 1 р/нед — еженедельно; 1 р/2 нед — один раз в две недели; sCR — строгий полный ответ; SD — стабильное заболевание; Тес — теклистамаб; TR — рефрактерность к трем классам препаратов; VGPR — очень благоприятный частичный ответ.

25

[0033] На Фиг. 3 показано количество Т-клеток CD8+ и CD4+ у пациента с RRMM, получавшего еженедельно 1800 мг п/к даратумумаба и 1,5 мг/кг п/к теклистамаба в соответствии с вариантом осуществления, представленным в заявке.

30

[0034] На Фиг. 4 показана активация Т-клеток (CD25+) у пациента с RRMM, получавшего еженедельно 1800 мг п/к даратумумаба и п/к теклистамаб, в соответствии с вариантом осуществления, представленным в заявке.

5 **[0035]** На Фиг. 5 показана индукция цитокинов у пациента с RRMM, получавшего еженедельно 1800 мг п/к даратумумаба и п/к теклистамаб в соответствии с вариантом осуществления, представленным в заявке. ФНО-а — фактор некроза опухоли-альфа; IL-8 — интерлейкин-8; IFN-g — интерферон-гамма; IL-6 — интерлейкин-6.

10 **[0036]** На Фиг. 6 показано увеличение частоты Т-клеток CD38+ у четырех субъектов с RRMM, получавших 1800 мг п/к даратумумаба и п/к теклистамаб в соответствии с вариантом осуществления, представленным в заявке.

15 **[0037]** На Фиг. 7 схематически представлена схема дозирования группы А (Тес-Дара) в рамках клинического исследования в соответствии с вариантом осуществления, представленным в заявке, где более толстая стрелка указывает на день п/к введения даратумумаба, а более тонкая стрелка указывает на день введения теклистамаба (более короткие из которых представляют собой повышающие дозы). Дара — даратумумаб; Тес — теклистамаб.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 **[0038]** Описанные способы будут более понятны со ссылкой на приведенное ниже подробное описание в сочетании с прилагаемыми фигурами, которые являются частью настоящего описания. Следует понимать, что описанные способы не ограничены конкретными способами, описанными и/или приведенными в настоящем документе, и что применяемая в настоящем документе терминология
25 предназначена для описания конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана носить ограничивающий характер в отношении заявленных способов. Все патенты, заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

30 **[0039]** В описании изобретения и формуле изобретения применяют различные термины, относящиеся к аспектам описания. Такие термины должны иметь обычное для них значение в данной области техники, если не указано иное. Другие конкретно определенные термины следует толковать согласно приведенным в настоящем документе определениям.

[0040] В контексте настоящего документа формы единственного числа включают в себя множественное число, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на «клетку» включает комбинацию двух или более клеток и т. п.

5 **[0041]** Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в настоящем документе, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «около». Таким образом, числовое значение, как правило, включает в себя $\pm 10\%$ от указанного значения. Например, доза 10 мг включает в себя от 9 мг до 11 мг. В контексте настоящего документа использование числового диапазона явным образом включает все
10 возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах этого диапазона, включая целые числа в пределах таких диапазонов и дробные значения, если из контекста явно не следует иное.

[0042] Термин «около», применяемый в отношении числовых диапазонов, отсечек и удельных величин, означает «в пределах приемлемого диапазона
15 ошибки» для конкретного значения, определенного рядовым специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин
20 «около» означает «в пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 10%», в зависимости от того, что больше.

[0043] Термин «антитела» подразумевается в широком значении и включает в себя молекулы иммуноглобулинов, включая моноклональные антитела, в том числе
25 мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, мультиспецифические антитела, такие как биспецифические, триспецифические, тетраспецифические и т. д., димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы
30 иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности. «Полноразмерные антитела» состоят из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), соединенных между собой дисульфидными связями, а также из их мультимеров (например, IgM). Каждая тяжелая цепь состоит из переменной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи

(состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи (CL). Области VH и VL можно дополнительно подразделять на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), между которыми расположены каркасные области (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, расположенных в направлении от аминок- к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи иммуноглобулина могут относиться к пяти основным классам — IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов можно отнести к одному из двух четко отличающихся типов, а именно, каппа (κ) и лямбда (λ).

[0044] Термин «антигенсвязывающий фрагмент» или «антигенсвязывающий домен» относится к части молекулы иммуноглобулина, которая связывает антиген. Антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой синтетические, ферментативно получаемые или модифицированные методами генной инженерии полипептиды, и они включают в себя VH, VL, VH и VL, фрагменты Fab, F(ab')₂, Fd и Fv, доменные антитела (dAb), состоящие из одного домена VH или одного домена VL, вариабельные домены IgNAR акулы, адаптированные к верблюду VH-домены, минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующих CDR-области антитела, например участки FR3-CDR3-FR4, HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, а также LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены VH/VL можно объединять в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены VH и VL экспрессируются отдельными одноцепочечными конструктами антител с образованием моновалентного антигенсвязывающего сайта, такими как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело; они описаны, например, в международных патентных публикациях № WO1998/44001, WO1988/01649, WO1994/13804 и WO1992/01047.

[0045] «BCMA» относится к человеческому антигену созревания B-клеток, также известному как CD269 или TNFRSF17. BCMA человека (UniProt Q02223) содержит

аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1. Внеклеточный домен ВСМА человека охватывает остатки 1–54 последовательности с SEQ ID NO: 1.

5 **[0046]** Термин «биспецифический» относится к антителу, которое специфически связывает два разных антигена или два разных эпитопа в пределах одного антигена. Биспецифическое антитело может иметь перекрестную реактивность с другими родственными антигенами, например таким же антигеном от других видов (гомологов), таких как человек или обезьяна, например *Macaca cynomolgus* (яванский макак, крабоед) или *Pan troglodytes*, или может связывать эпитоп, который имеется в двух или более разных антигенах.

10 **[0047]** Термин «рак» обозначает широкую группу различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом ненормальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводят к образованию злокачественных опухолей, которые прорастают в соседние ткани и могут также метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. «Рак» или
15 «раковая ткань» может включать в себя опухоль.

[0048] Термин «CD3» относится к человеческому антигену, который экспрессируется на Т-клетках в составе мультимолекулярного комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) и который состоит из гомодимера или гетеродимера, образованного в результате ассоциации двух или четырех цепей рецептора: CD3-
20 эпислон, CD3-дельта, CD3-дзета и CD3-гамма. CD3-эпислон человека содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2. SEQ ID NO: 3 демонстрирует внеклеточный домен CD3-эпислон.

[0049] «CD38» относится к белку CD38 (синонимы: АДФ-рибозилциклазу 1, цАДФ-гидролазу 1, циклическую АДФ-рибозогидролазу 1). CD38 человека
25 (идентификационный номер UniProt P28907) имеет аминокислотную последовательность, как показано в SEQ ID NO: 4. CD38 представляет собой трансмембранный одноцепочечный белок типа II с аминокислотными остатками 1–21, представляющими цитозольный домен, аминокислотными остатками 22–42, представляющими трансмембранный домен, и остатками 43–300,
30 представляющими внеклеточный домен.

[0050] Термин «область CH3» или «домен CH3» относится к области CH3 иммуноглобулина. Область CH3 антитела IgG1 человека соответствует аминокислотным остаткам 341–446. Однако область CH3 может также

представлять собой любой из других изотипов антител, описанных в настоящем документе.

[0051] Термин «химерный антигенный рецептор», или «CAR», относится к сконструированным Т-клеточным рецепторам, которые прививают лиганд или антигенную специфичность на Т-клетки (например, наивные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки памяти или их комбинации). CAR также известны как искусственные Т-клеточные рецепторы, химерные Т-клеточные рецепторы или химерные иммунорецепторы. CAR содержат внеклеточный домен, способный связываться с антигеном, трансмембранный домен и по меньшей мере один внутриклеточный домен. Внутриклеточный домен CAR содержит полипептид, который, как известно, выполняет функцию домена, передающего сигнал для активации или ингибирования биологического процесса в клетке. Трансмембранный домен содержит любой пептид или полипептид, который, как известно, охватывает клеточную мембрану и может выполнять функцию связывания внеклеточного и сигнального доменов. Химерный антигенный рецептор может необязательно содержать шарнирный домен, который служит в качестве линкера между внеклеточным и трансмембранным доменами.

[0052] Термин «комбинация» означает, что два или более терапевтических средства вместе вводят субъекту в смеси, одновременно в виде отдельных агентов или последовательно в виде отдельных агентов в любом порядке.

[0053] «Определяющие комплементарность области» (CDR) представляют собой области антител, которые связывают антиген. CDR можно определять по различным схемам, например по Кабату (Wu et al. J Exp Med 132: 211–50, 1970) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), по Чотиа (Chothia et al. J Mol Biol 196: 901–17, 1987), IMGT (Lefranc et al. Dev Comp Immunol 27: 55–77, 2003) и AbM (Martin and Thornton J Mol Biol 263: 800–15, 1996). Описано соответствие между различными схемами и нумерацией переменных областей (см., например, Lefranc et al. Dev Comp Immunol 27: 55–77, 2003; Honegger and Pluckthun, J Mol Biol 309:657–70, 2001; база данных International Immunogenetics (IMGT); веб-ресурсы, [http://www_imgt_org](http://www.imgt.org)). Для разметки CDR можно применять доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC. Применяемые в настоящем документе термины «CDR», «HCDR1», «HCDR2», «HCDR3», «LCDR1», «LCDR2» и «LCDR3» включают в себя CDR, определенные любым из способов,

описанных выше, по Кабату, по Чотиа, IMGT или AbM, если в описании изобретения явным образом не указано иное. Соответствие между системой нумерации, включая, например, нумерацию по Кабату и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области (см., например, Kabat; Chothia; Martin; Lefranc et al.).

[0054] Таблица 1. Системы нумерации по Кабату, IMGT, AbM и по Чотиа

	IMGT	По Кабату	По AbM	По Чотиа
CDR1 V _H	27–38	31–35	26–35	26–32
CDR2 V _H	56–65	50–65	50–58	53–55
CDR3 V _H	105–117	95–102	95–102	96–101
CDR1 V _L	27–38	24–34	24–34	26–32
CDR2 V _L	56–65	50–56	50–56	50–52
CDR3 V _L	105–117	89–97	89–97	91–96

[0055] Предполагается, что термин «содержащий» служит для включения примеров, которые охватываются терминами «состоящий по существу из» и «состоящий из»; аналогичным образом предполагается, что термин «состоящий по существу из» включает в себя примеры, которые охватываются термином «состоящий из». Если из контекста в явном виде не следует обратное, в тексте описания и формуле изобретения слова «включает в себя», «включающий в себя» и т. п. следует толковать в охватывающем смысле, в отличие от исключающего или исчерпывающего смысла; т. е. в смысле «включая, без ограничений».

[0056] Термин «усиливать» или «усиленный» относится к усилению одной или более функций исследуемой молекулы по сравнению с контрольной молекулой или комбинации исследуемых молекул по сравнению с одной или более контрольными молекулами. Примерами функций, которые можно измерить, являются уничтожение опухолевых клеток, активация Т-клеток, относительное или абсолютное число Т-клеток, опосредованная Fc эффекторная функция (например, ADCC, CDC и/или ADCP) или связывание с Fcγ-рецептором (FcγR) или FcRn. Термин «усиленный» может означать усиление на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более или статистически значимое усиление.

[0057] Термин «Fc-гамма-рецептор» (FcγR) относится к хорошо известным рецепторам FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb или FcγRIII. К активирующим FcγR относятся рецепторы FcγRI, FcγRIIa и FcγRIII.

[0058] Термин «человеческое антитело» относится к антителу, которое оптимизировано для обеспечения минимального иммунного ответа при введении

человеческому индивиду. Вариабельные области человеческого антитела получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константную область также получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Человеческое антитело содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей, которые «получены из» последовательностей человеческого происхождения, если вариабельные области человеческого антитела получены из системы, в которой применяют иммуноглобулин зародышевой линии человека или перестроенные гены иммуноглобулина. Такими примерами систем являются библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемых на фаге, и трансгенные животные, отличные от человека, такие как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов. «Человеческое антитело», как правило, содержит аминокислотные отличия по сравнению с иммуноглобулинами, экспрессируемыми у людей, из-за различий между системами, применяемыми для получения человеческих антител и локусов человеческих иммуноглобулинов, внедрения соматических мутаций, намеренного введения замен в каркасные участки или CDR или и то, и другое. Как правило, «человеческое антитело» по аминокислотной последовательности на по меньшей мере около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентично аминокислотной последовательности, кодируемой генами иммуноглобулина зародышевой линии человека или перестроенными генами иммуноглобулина. В некоторых случаях «человеческое антитело» может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные в результате анализов каркасных последовательностей человека, например, как описано в Knappik et al., (2000) *J Mol Biol* 296:57–86, или синтетическую HCDR3, включенную в библиотеки генов иммуноглобулинов человека, отображаемых на фаге, например, как описано в публикации Shi et al., (2010) *J Mol Biol* 397:385–96 и международной патентной публикации № WO2009/085462. Антитела, в которых по меньшей мере одна CDR получена от видов, отличных от человека, не подходят под определение «человеческого антитела».

[0059] Термин «гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором по меньшей мере одна CDR получена из биологического вида, отличного от человека, а по меньшей мере один каркас получен из последовательностей человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело может включать в себя замены в

каркасных областях, в результате чего каркасы могут не быть точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или человеческих генных последовательностей зародышевой линии.

5 **[0060]** Термин «выделенный» относится к однородной популяции молекул (таких как синтетические полинуклеотиды или белок, такой как антитело), которые были по существу отделены и/или очищены от других компонентов той системы, в которой данные молекулы формировались, такой как рекомбинантная клетка, а также к белку, который был подвергнут по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Термин «выделенное антитело» относится к антителу, которое по 10 по существу не содержит иных клеточных материалов и/или химических веществ, и охватывает антитела, которые выделены с более высокой чистотой, такой как 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или с чистотой 100%.

15 **[0061]** Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из по существу гомогенной популяции молекул антител, т. е. индивидуальных антител, составляющих популяцию, идентичных за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или посттрансляционные модификации, такие как изомеризация или деамидирование аминокислот, окисление метионина или аспарагина или 20 деамидирование глутамина. Моноклональные антитела, как правило, связывают один антигенный эпитоп. Биспецифическое моноклональное антитело связывает два разных антигенных эпитопа. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим, например 25 биспецифическим, моновалентным, двухвалентным или мультивалентным.

30 **[0062]** Термин «мутация» относится к искусственному или естественному изменению в полипептидной или полинуклеотидной последовательности по сравнению с эталонной последовательностью. Изменение может представлять собой замену, вставку или делецию одной или более аминокислот или полинуклеотидов.

[0063] Термин «несвязанная комбинация» относится к отдельным фармацевтическим композициям биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38, вводимым в виде отдельных элементов одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничивающих временных

рамок, причем указанное введение обеспечивает эффективные концентрации двух соединений в организме субъекта.

5 [0064] Термин «мультиспецифический» относится к антителу, которое специфически связывает по меньшей мере два разных антигена или по меньшей мере два разных эпитопа в пределах одного антигена. Мультиспецифическое антитело может связывать, например, два, три, четыре или пять разных антигенов или разных эпитопов в пределах одного и того же антигена.

10 [0065] Термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, которая включает в себя активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель.

[0066] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «эксципиент» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, за исключением активного ингредиента, который нетоксичен для субъекта.

15 [0067] Термин «филадельфийская хромосома», или «Ph-хромосома», относится к хорошо известной хромосомной транслокации между хромосомами 9 и 22, которая приводит к образованию онкогенного составного гена BCR-ABL с конститутивной тирозинкиназной активностью. Транслокация приводит к тому, что часть гена BCR хромосомы 22q11 сливается с частью гена ABL хромосомы 9q34, и результат обозначается как t(9;22)(q34;q11) в соответствии с Международной системой цитогенетической номенклатуры человека (ISCN). В зависимости от точного месторасположения слияния молекулярный вес получающегося составного белка может находиться в диапазоне от 185 до 210 кДа. Термин «филадельфийская хромосома» распространяется на все составные белки BCR-ABL, образованные в результате транслокации (9;22)(q34;q11).

25 [0068] Термин «рекомбинантный» относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, когда сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или белков.

30 [0069] Термин «снижать» или «сниженный» относится к снижению одной или более функций исследуемой молекулы по сравнению с контрольной молекулой или комбинации исследуемых молекул по сравнению с одной или более контрольными молекулами. Примерами функций, которые можно измерить, являются уничтожение опухолевых клеток, активация Т-клеток, относительное или абсолютное число Т-клеток, опосредованная Fc эффекторная функция (например,

ADCC, CDC и/или ADCP) или связывание с Fc γ -рецептором (Fc γ R) или FcRn.

Термин «снижение» может означать снижение на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более или статистически значимое улучшение.

5 [0070] Термин «rHuPh20» относится к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 5, которая представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу (HYLENEX®, рекомбинантная), описанную в международной патентной публикации № WO2004/078140.

10 [0071] Термин «рефрактерный к терапии» относится к раку, который является неоперабельным и изначально невосприимчив к терапии.

[0072] Термин «рецидивирующий» относится к раку, который отвечал на лечение, но затем вернулся.

15 [0073] Термин «субъект» включает в себя любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает в себя всех позвоночных, например млекопитающих и не млекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, цыплята, амфибии, рептилии и т. д. Если не указано иное, термин «пациент» или «субъект» применяется взаимозаменяемо.

20 [0074] Термин «биспецифическое антитело BCMAxCD3» относится к молекуле, содержащей две или более связывающих областей, причем одна из связывающих областей специфически связывает антиген созревания В-клеток (BCMA) на клетке-мишени или ткани, и при этом вторая связывающая область молекулы специфически связывает Т-клеточный антиген CD3. Такая способность связываться с двумя/множеством мишеней рекрутирует Т-клетки к клетке-мишени или ткани, что приводит к уничтожению клетки-мишени или ткани.

25 [0075] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела субъекта, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у субъекта желаемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, которые включают в себя, например, улучшенное самочувствие пациента.

- [0076]** Термин «лечить» или «лечение» обозначает как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры, причем целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства. Преимущественные или желательные клинические результаты включают в себя ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) течения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное улучшение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и не обнаруживаемые. Термин «лечение» может также означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемым, если субъект не получал лечения. Нуждающиеся в лечении пациенты включают в себя тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто имеет предрасположенность к развитию состояния или расстройства, или тех, у кого такое состояние или расстройство необходимо предотвратить.
- [0077]** Термин «опухолевая клетка» или «раковая клетка» относится к раковой, предраковой или трансформированной клетке, либо *in vivo*, либо *ex vivo*, либо в культуре тканей, которая имеет спонтанные или индуцированные фенотипические изменения. Эти изменения не обязательно затрагивают поступление нового генетического материала. Хотя трансформация может быть вызвана инфекцией от трансформирующего вируса и встраиванием новой геномной нуклеиновой кислоты, поглощением экзогенной нуклеиновой кислоты, она может также возникать спонтанно или после воздействия канцерогена, в результате чего происходит мутация эндогенного гена. Трансформация/рак проявляется, например, в морфологических изменениях, иммортализации клеток, нарушении контроля роста, образовании очагов, пролиферации, злокачественности, модулировании уровней маркера, специфичного для опухоли, инвазивности, росте опухоли у приемлемых животных-хозяев, таких как бестимусные мыши и т. п., *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*.
- [0078]** Нумерация аминокислотных остатков в константной области антитела в тексте описания изобретения приведена в соответствии с индексом ЕС, как описано в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991), если явно не указано иное. Нумерация константной цепи антитела приведена, например, на веб-сайте ImMunoGeneTics, на веб-ресурсах IMGT на диаграммах IMGT Scientific.

[0079] Замены в СНЗ-области указаны как модифицированное (-ые) положение (-я) в первом домене СНЗ первой тяжелой цепи / модифицированное (-ые) положение (-я) во втором домене СНЗ второй тяжелой цепи. Например, F405L/K409R обозначает мутацию F405L в первой области СНЗ и мутацию K09R во второй области СНЗ.

L351Y_F405A_Y407V/T394W относится к мутациям L351Y, F40FA и Y407V в первой области СНЗ и мутации T394W во второй области СНЗ.

D399FHKRQ/K409AGRH относится к мутации, в которой D399 может быть заменен на F, H, K R или Q, а K409 может быть заменен на A, G, R или H.

[0080] В настоящем документе применяются традиционные одно- и трехбуквенные коды обозначения аминокислот, как показано в таблице 2.

[0081] Таблица 2. Сокращения названий аминокислот

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

[0082] «Помалидомид», также называемый «POMALYST®», относится к аналогу талидомида, который представляет собой IMiD (иммуномодулирующее лекарственное средство) третьего поколения с противоопухолевой активностью. IMiD, такие как леналидомид и помалидомид, составляют основу нескольких текущих схем лечения множественной миеломы. Их точный механизм действия полностью не изучен, но IMiD оказывают иммуномодулирующее действие на

микроокружение опухоли множественной миеломы и могут влиять на экспрессию генов-супрессоров опухоли, способствовать апоптозу клеток миеломы и усиливать опосредованный NK-клетками лизис клеток миеломы. Комбинация даратумумаба с

5 значительное улучшение эффективности.

[0083] Частоты введения доз, представленные в настоящем документе, следует понимать как синонимы стандартных терминов в данной области. Например, «еженедельное» дозирование следует понимать как синоним «1 р/нед». Например, дозирование «один раз в две недели» следует понимать как синоним «1 р/2 нед».

10 Например, «один раз в четыре недели» следует понимать как синоним «1 р/4 нед». Если явно не указано иное, «один раз в четыре недели» и «ежемесячно» применяются взаимозаменяемо в контексте частот дозирования. Соответственно, «ежемесячно» или «один раз в месяц» также понимается как синоним «1 р/4 нед», если явно не указано иное.

15 **[0084]** В одном общем аспекте заявка относится к способу лечения рака, такого как ММ, предпочтительно рефрактерной или рецидивирующей ММ, включающему введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 100 мкг/кг до 6 мг/кг или в фиксированной дозе от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели и подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг

20 каждые 1–4 недели.

[0085] В описании также предложен способ уничтожения опухолевой клетки у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или в фиксированной дозе от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели и подкожное введение

25 субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели для уничтожения таким образом опухолевой клетки у субъекта.

[0086] В описании дополнительно предложен способ усиления активности по меньшей мере одного из биспецифического антитела ВСМАхCD3 и/или антитела к CD38 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту

30 биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или в фиксированной дозе от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели и подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели для уничтожения таким образом опухолевой клетки у субъекта.

[0087] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят перед введением биспецифического антитела ВСМАхCD3. Например, антитело к CD38 вводят за около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 часов до введения биспецифического антитела ВСМАхCD3. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 и биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят в один и тот же день, а антитело к CD38 вводят за около 3 часа до подкожного введения биспецифического антитела ВСМАхCD3.

[0088] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят еженедельно, один раз в две недели или один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят один раз в четыре недели.

[0089] В некоторых вариантах осуществления каждое из биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38 вводят субъекту, имеющему рак, такой как множественная миелома, в количестве, достаточном для ослабления или по меньшей мере частичной остановки заболевания, подлежащего лечению («терапевтически эффективное количество»).

[0090] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят в дозе от 100 мкг/кг до 6 мг/кг или в фиксированной дозе от 60 мг до 600 мг еженедельно, один раз в две недели, ежемесячно или с любой промежуточной частотой. Например, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 также можно вводить внутривенно в дозе 100 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 300 мкг/кг, 350 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 550 мкг/кг, 600 мкг/кг, 650 мкг/кг, 700 мкг/кг, 750 мкг/кг, 800 мкг/кг, 850 мкг/кг, 900 мкг/кг или 950 мкг/кг или в любой промежуточной дозе, и введение может осуществляться еженедельно, один раз в две недели, ежемесячно или с любой промежуточной частотой.

Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 также можно вводить подкожно в дозе 1000 мкг/кг, 1100 мкг/кг, 1200 мкг/кг, 1300 мкг/кг, 1400 мкг/кг, 1500 мкг/кг, 1600 мкг/кг, 1700 мкг/кг, 1800 мкг/кг, 1900 мкг/кг, 2000 мкг/кг, 2100 мкг/кг, 2200 мкг/кг, 2300 мкг/кг, 2400 мкг/кг, 2500 мкг/кг, 2600 мкг/кг, 2700 мкг/кг, 2800 мкг/кг, 2900 мкг/кг, 3000 мкг/кг, 3100 мкг/кг, 3200 мкг/кг, 3300 мкг/кг, 3400 мкг/кг, 3500 мкг/кг, 3600 мкг/кг, 3700 мкг/кг, 3800 мкг/кг, 3900 мкг/кг,

- 4000 мкг/кг, 4100 мкг/кг, 4200 мкг/кг, 4300 мкг/кг, 4400 мкг/кг, 4500 мкг/кг, 4600 мкг/кг, 4700 мкг/кг, 4800 мкг/кг, 4900 мкг/кг, 5000 мкг/кг, 5100 мкг/кг, 5200 мкг/кг, 5300 мкг/кг, 5400 мкг/кг, 5500 мкг/кг, 5600 мкг/кг, 5700 мкг/кг, 5800 мкг/кг, 5900 мкг/кг, 6000 мкг/кг или в любой промежуточной дозе, и введение
- 5 может осуществляться еженедельно, один раз в две недели, один раз в четыре недели или с любой промежуточной частотой. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 можно дополнительно вводить подкожно в фиксированной дозе 60 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг или в любой
- 10 промежуточной дозе, и введение может осуществляться еженедельно, один раз в две недели, ежемесячно или с любой промежуточной частотой.
- [0091]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 1500 мкг/кг еженедельно.
- [0092]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 3000 мкг/кг еженедельно или один раз в две
- 15 недели.
- [0093]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 6 мг/кг, например, один раз в 4 недели.
- [0094]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 600 мг, например, один раз в 4 недели.
- 20 **[0095]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 300 мг один раз в две недели.
- [0096]** В некоторых вариантах осуществления фиксированную дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3 определяют по массе тела субъекта, причем субъекту с определенным пороговым значением массы тела или ниже него
- 25 вводят конкретную фиксированную дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, и при этом субъекту с массой тела выше определенного порогового значения вводят отдельную конкретную фиксированную дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение массы тела составляет 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг, 70 кг, более 70 кг или любое
- 30 промежуточное значение.
- [0097]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, выбранного из 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг или 70 кг, и ему вводят подкожно фиксированную дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, составляющую 60 мг, 100 мг, 150 мг,

200 мг, 300 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг или любую промежуточную дозу, и введение может осуществляться еженедельно, один раз в две недели, ежемесячно или с любой промежуточной частотой. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу тела выше порогового значения массы тела, выбранного из 5 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг или 70 кг, и ему вводят подкожно фиксированную дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, составляющую 60 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг или любую промежуточную дозу, и введение может осуществляться еженедельно, один раз в две недели, ежемесячно или с любой промежуточной частотой. В некоторых вариантах осуществления 10 субъекту, имеющему массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, и субъекту, имеющему массу тела выше порогового значения массы тела, вводят фиксированные дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3, которые являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления субъекту, имеющему массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, и 15 субъекту, имеющему массу тела выше порогового значения массы тела, вводят фиксированные дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3, которые являются разными.

[0098] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят подкожно в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг каждые 1–4 недели. Например, антитело к 20 CD38 можно вводить подкожно в дозе 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10 мг/кг, 10,5 мг/кг, 11 мг/кг, 11,5 мг/кг, 12 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13 мг/кг, 13,5 мг/кг, 14 мг/кг, 14,5 мг/кг, 15 мг/кг, 15,5 мг/кг, 16 мг/кг или в любой промежуточной дозе, и введение может осуществляться один раз в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели или каждые 4 недели или с любой промежуточной периодичностью.

[0099] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят подкожно в фиксированной дозе от 1200 до 2400 мг каждые 1–4 недели. Например, антитело к CD38 можно вводить подкожно в дозе 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг, 2000 мг, 2050 мг, 2100 мг, 2150 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2300 мг, 2350 мг, 2400 мг или в любой промежуточной дозе, и введение может 30 осуществляться один раз в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели или каждые 4 недели или с любой промежуточной периодичностью. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 антитело вводят подкожно в диапазоне доз от 1600 до 2000 мг каждые 1–4 недели. Например, антитело к CD38 можно вводить

подкожно в дозе 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг, 2000 мг или в любой промежуточной дозе, и введение может осуществляться один раз в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели или каждые 4 недели или с любой промежуточной периодичностью.

5 **[00100]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят подкожно в дозе 1800 мг еженедельно, один раз в две недели, один раз в 2 недели или один раз в 4 недели.

[00101] Повышающие дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3 можно вводить в начальном цикле. Одна или более повышающих доз биспецифического антитела ВСМАхCD3 в более низкой дозировке могут быть введены субъекту до первоначального введения уровня дозировки для еженедельного или двухнедельного лечения в соответствии с вариантом осуществления, представленным в заявке. В определенных вариантах осуществления способ по заявке дополнительно включает подкожное введение субъекту от 0,01 до 10 0,10 мг/кг, например, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 и 0,10 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 1 или день 2 лечения, предпочтительно в день 2 лечения после первоначального введения антитела к CD38 в день 1. В других вариантах осуществления способ по заявке дополнительно включает подкожное введение субъекту от 0,10 до 0,50 мг/кг, например 0,10, 0,15, 20 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 мг/кг или любого промежуточного значения, биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 3, день 4 или день 5, предпочтительно в день 4 лечения, до первоначального подкожного введения биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе для его введения еженедельно или один раз в две недели.

25 **[00102]** В определенных вариантах осуществления способ по заявке дополнительно включает подкожное введение субъекту фиксированной дозы от 1 до 10 мг, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/кг, биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 1 или день 2 лечения, предпочтительно в день 2 лечения после первоначального введения антитела к CD38 в день 1. В других вариантах 30 осуществления способ по заявке дополнительно включает подкожное введение субъекту фиксированной дозы от 10 до 50 мг, например 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг, или любой промежуточной дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 3, день 4 или день 5, предпочтительно в день 4 лечения, до

первоначального подкожного введения биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе для его введения еженедельно или один раз в две недели.

[00103] В некоторых вариантах осуществления фиксируемую дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3 определяют по массе тела субъекта, причем субъекту с определенным пороговым значением массы тела или ниже него вводят конкретную фиксируемую дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, и при этом субъекту с массой тела выше определенного порогового значения вводят отдельную конкретную фиксируемую дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение массы тела составляет 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг, 70 кг, более 70 кг или любое промежуточное значение.

[00104] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, выбранного из 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг или 70 кг, и ему вводят подкожно фиксируемую дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, составляющую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг в день 1 или день 2 лечения, предпочтительно в день 2 лечения после первоначального введения антитела к CD38 в день 1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу тела выше порогового значения массы тела, выбранного из 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг или 70 кг, и ему вводят подкожно фиксируемую дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, составляющую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг в день 1 или день 2 лечения, предпочтительно в день 2 лечения после первоначального введения антитела к CD38 в день 1. В некоторых вариантах осуществления субъекту, имеющему массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, и субъекту, имеющему массу тела выше порогового значения массы тела, вводят фиксированные дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3, которые являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления субъекту, имеющему массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, и субъекту, имеющему массу тела выше порогового значения массы тела, вводят фиксированные дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3, которые являются разными.

[00105] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу на уровне или ниже порогового значения массы тела, выбранного из 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг или 70 кг, и ему вводят подкожно фиксируемую дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, составляющую 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40,

- 45 или 50 мг или любую промежуточную дозу, биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 3, день 4 или день 5, предпочтительно день 4 лечения, до первоначального подкожного введения биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе для его введения еженедельно или один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу выше порогового значения массы тела, выбранного из 50 кг, 55 кг, 60 кг, 65 кг или 70 кг, и ему вводят подкожно фиксированную дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3, составляющую 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг или любую промежуточную дозу, биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 3, день 4 или день 5, предпочтительно день 4 лечения, до первоначального подкожного введения биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе для его введения еженедельно или один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту, имеющему массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, и субъекту, имеющему массу тела выше порогового значения массы тела, вводят фиксированные дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3, которые являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления субъекту, имеющему массу тела на уровне или ниже порогового значения массы тела, и субъекту, имеющему массу тела выше порогового значения массы тела, вводят фиксированные дозы биспецифического антитела ВСМАхCD3, которые являются разными.
- 20 **[00106]** В определенных вариантах осуществления способ по заявке дополнительно включает подкожное введение субъекту 0,06 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 2 лечения и 0,3 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 4 лечения перед первоначальным подкожным введением 1,5 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 еженедельно или один раз в две недели.
- 25 **[00107]** В определенных вариантах осуществления способ включает подкожное введение субъекту 3 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели.
- 30 **[00108]** В определенных вариантах осуществления способ по заявке включает подкожное введение субъекту 1,5 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 еженедельно в течение 8 недель (2 цикла) с последующим подкожным введением субъекту 3,0 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели в течение 4 недель (1 цикл) и подкожное введение субъекту 1800 мг антитела к CD38 один раз в неделю с недели 1 по неделю 8 лечения, один раз в две недели с недели

9 по неделю 24 лечения и один раз в четыре недели после недели 24 лечения. В определенных вариантах осуществления способ включает введение 3 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели в день 1 следующего запланированного 28-дневного цикла после завершения 3 циклов.

- 5 **[00109]** Введение биспецифического антитела ВСМАхCD3 и/или антитела к CD38 может осуществляться 28-дневными циклами, и лечение может включать в себя множество циклов, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более циклов. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и/или антитело к CD38 непрерывно вводят циклами, если у субъекта не
- 10 наблюдается прогрессирующее заболевание (PD). Также возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. Повторное введение можно проводить в той же дозе или в другой дозе. Например, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 можно вводить подкожно в дозе 1500 мкг/кг или 3000 мкг/кг с еженедельными интервалами в течение 8 недель и 1500 мкг/кг или 3000 мкг/кг
- 15 один раз в две недели в течение дополнительного периода. В другом примере биспецифическое антитело ВСМАхCD3 можно вводить подкожно в дозе 3000 мкг/кг или 300 мг с двухнедельными интервалами в течение 8 недель с последующим дополнительным периодом введения один раз в две недели в той же или в другой дозе. В другом примере биспецифическое антитело ВСМАхCD3
- 20 можно вводить подкожно в дозе 3000 мкг/кг или 6000 мкг/кг один раз в две недели или ежемесячно в течение 8 недель. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 60 мг, 150 мг или 200 мг еженедельно, предпочтительно 150 мг еженедельно, в течение 8 недель с последующим подкожным введением 300 мг биспецифического антитела
- 25 ВСМАхCD3 один раз в две недели. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят подкожно в дозе 1500 мкг/кг еженедельно в течение 8 недель с последующим подкожным введением 3000 мкг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели.
- 30 **[00110]** Согласно вариантам осуществления, представленным в заявке, частота введения антитела к CD38 может быть снижена с течением времени лечения. Например, антитело к CD38 вводят субъекту подкожно в дозе 1800 мг один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения.

[00111] Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно вводить в виде поддерживающей терапии, например один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели, в течение периода 6 или более месяцев.

5 **[00112]** Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно также вводить в условиях предопухолевого состояния, чтобы снизить риск развития рака, такого как множественная миелома, замедлить начало развития явления при прогрессировании рака и/или снизить риск рецидива, когда отмечается ремиссия рака.

10 **[00113]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту после введения субъекту антитела к CD38. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно вводить в один и тот же день. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 можно также вводить через один день, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть
15 недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более после введения антитела к CD38.

[00114] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение субъекту одного или более видов противораковой терапии.

20 **[00115]** В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии выбран из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

25 **[00116]** В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой трансплантацию аутогенных стволовых клеток (ASCT). В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой хирургическое вмешательство. В некоторых вариантах
30 осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой химиотерапевтический препарат. В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой иммуномодулирующий препарат. В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой средство для таргетной

противораковой терапии. В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии выбран из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элотузумаба, иксазомиба, мелфалана, изатуксимаба, CELMoD, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида, гидроксидонорубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, нилотиниба, бозутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба или данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевины, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозида б-тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, б-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты или любых их комбинаций.

[00117] В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии выбран из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элотузумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

[00118] В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой помалидомид.

[00119] В некоторых вариантах осуществления помалидомид вводят перорально в дозе 2 мг или 4 мг.

[00120] В некоторых вариантах осуществления один или более видов противораковой терапии представляет собой помалидомид и дексаметазон.

[00121] В некоторых вариантах осуществления помалидомид вводят по схеме дозирования с отсроченным введением препарата. Схема дозирования с отсроченным введением препарата может осуществляться в день 15 цикла 1 (C1D15) или в день 1 цикла 2 (C2D1).

[00122] В некоторых вариантах осуществления помалидомид вводят одновременно с биспецифическим антителом ВСМАхCD3 и антителом к CD38.

[00123] В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в течение по меньшей мере 3 полных начальных циклов, включающих в себя IMiD.

[00124] CD38 представляет собой многофункциональный белок, функцией которого является опосредованная рецепторами адгезия и сигнализация, а также опосредование мобилизации кальция за счет своей эктоферментативной активности, катализ образования циклической АДФ-рибозы (цАДФР) и АДФР. CD38 опосредует секрецию цитокинов, а также активацию и пролиферацию

лимфоцитов (Funaro et al., J Immunol 145:2390-6, 1990; Terhorst et al., Cell 771–80, 1981; Guse et al., Nature 398:70–3, 1999). Благодаря своей НАД-гликогидролазной активности CD38 также регулирует уровни внеклеточного НАД+, который задействован в модуляции компартмента регуляторных Т-клеток (Adriouch et al., Microbes infect 14:1284–92, 2012; Chiarugi et al., Nature Reviews 12:741–52, 2012). Помимо сигнализации посредством Ca²⁺ сигнализация CD38 происходит посредством перекрестного обмена с комплексами антиген — рецептор на Т- и В-клетках или рецепторными комплексами других типов, например молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), с участием CD38 в нескольких клеточных ответах, а также при переключении и секреции IgG1.

[00125] Любое приемлемое антитело к CD38 может применяться в способе по заявке.

[00126] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 8, HCDR2 с SEQ ID NO: 9, HCDR3 с SEQ ID NO: 10, LCDR1 с SEQ ID NO: 11, LCDR2 с SEQ ID NO: 12 и LCDR3 с SEQ ID NO: 13.

[00127] CDR, приведенные выше, относятся к системе нумерации по Кабату. Однако, как представлено в настоящем документе, CDR по настоящему описанию могут быть представлены по любой подходящей системе нумерации, такой как системы нумерации по Кабату, по Чотиа, IMGT или AbM. В таблице 3 представлены типовые CDR с использованием систем нумерации по Кабату, по Чотиа, IMGT и AbM:

ТАБЛИЦА 3 Примеры CDR антитела к CD38

Область	По Кабату	По Чотиа	По AbM	IMGT
HCDR1	SFAMS (SEQ ID NO: 8)	GFTFNSF (SEQ ID NO: 46)	GFTFNSFAM (SEQ ID NO: 48)	GFTFNSFA (SEQ ID NO: 50)
HCDR2	AISGSGGGTYA DSVKG (SEQ ID NO: 9)	SGSGGG (SEQ ID NO: 47)	AISGSGGG TY (SEQ ID NO: 49)	ISGSGGGT (SEQ ID NO: 51)
HCDR3	DKILWFGEPVFD Y (SEQ ID NO: 10)	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 10	AKDKILWFGEPV DY (SEQ ID NO: 52)
LCDR1	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 11)	SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 11	QSVSSY (SEQ ID NO: 53)
LCDR2	DASNRAT (SEQ ID NO: 12)	SEQ ID NO: 12	SEQ ID NO: 12	DAS

Область	По Кабату	По Чотиа	По AbM	IMGT
LCDR3	QQRSNWPPT (SEQ ID NO: 13)	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 13

[00128] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 8, HCDR2 с SEQ ID NO: 9, HCDR3 с SEQ ID NO: 10, LCDR1 с SEQ ID NO: 11, LCDR2 с SEQ ID NO: 12 и LCDR3 с SEQ ID NO: 13.

5 **[00129]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 46, HCDR2 с SEQ ID NO: 47, HCDR3 с SEQ ID NO: 10, LCDR1 с SEQ ID NO: 11, LCDR2 с SEQ ID NO: 12 и LCDR3 с SEQ ID NO: 13.

[00130] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 48, HCDR2 с SEQ ID NO: 49, HCDR3 с SEQ ID NO: 10,
10 LCDR1 с SEQ ID NO: 11, LCDR2 с SEQ ID NO: 12 и LCDR3 с SEQ ID NO: 13.

[00131] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 50, HCDR2 с SEQ ID NO: 51, HCDR3 с SEQ ID NO: 52, LCDR1 с SEQ ID NO: 53, LCDR2, имеющую аминокислотную последовательность DAS, и LCDR3 с SEQ ID NO: 13.

15 **[00132]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 6 и VL с SEQ ID NO: 7.

[00133] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

[00134] Другие антитела к CD38, применяемые в способах изобретения, могут
20 быть известными антителами, такими как mAb003, описанное в патенте США № 7,829,673. VH и VL mAb003 могут экспрессироваться в виде IgG1/κ; описание mAb024 представлено в патенте США № 7,829,673. VH и VL mAb024 могут экспрессироваться в виде IgG1/κ; MOR-202 (MOR-03087), включая описание в патенте США № 8,088,896. VH и VL MOR-202 могут экспрессироваться в виде
25 IgG1/κ; или изатуксимаб; описание представлено в патенте США № 8,153,765. VH и VL изатуксимаба могут экспрессироваться в виде IgG1/κ. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит а) VH с SEQ ID NO: 38 и VL с SEQ ID NO: 39; б) VH с SEQ ID NO: 40 и VL с SEQ ID NO: 41; в) VH с SEQ ID NO: 42 и VL с SEQ ID NO: 43 или д) VH с SEQ ID NO: 44 и VL с SEQ ID NO: 45.

30 **[00135]** В одном варианте осуществления антитело к CD38 представляет собой DARZALEX® (даратумумаб).

- [00136] В некоторых вариантах осуществления даратумумаб содержит VH с SEQ ID NO: 6 и VL с SEQ ID NO: 7.
- [00137] В некоторых вариантах осуществления даратумумаб содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.
- 5 [00138] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 является химерным, гуманизированным или человеческим.
- [00139] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.
- [00140] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к
10 изотипу IgG1.
- [00141] Антиген созревания В-клеток (BCMA) представляет собой связанный с клеточной мембраной член семейства рецепторов фактора некроза опухоли, участвующий в дифференциации В-клеток в плазматические клетки. Экспрессия BCMA ограничена В-клеточной линией дифференциации, в которой он
15 преимущественно экспрессируется в межфолликулярной области зародышевых центров и на дифференцированных плазматических клетках и плазмобластах. BCMA практически отсутствует на наивных В-клетках и В-клетках памяти (Tai and Anderson, *Immunotherapy* 7: 1187–99, 2015). Биспецифическое антитело BCMAxCD3 нацеливается на рецепторный комплекс CD3 на Т-клетках и BCMA на
20 плазматических клетках. Двойные сайты связывания позволяют биспецифическому антителу BCMA x CD3 притягивать Т-клетки CD3⁺ в непосредственной близости от клеток миеломы независимо от специфичности Т-клеточного рецептора или от молекул MHC класса 1 на поверхности антигенпредставляющих клеток для активации, что приводит к гибели BCMA-положительных клеток.
- 25 [00142] В способе по заявке может применяться любое приемлемое биспецифическое антитело BCMAxCD3. К примерам мультиспецифических и/или биспецифических форматов относятся молекулы с двойным нацеливанием, включающие в себя молекулы (DT)-Ig с двойным нацеливанием (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech) и mAb2 (F-Star), молекулы с двойным
30 переменным доменом (DVD)-Ig (Abbott), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche), слитые белки ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS) и перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics), F(ab)₂ (Medarex/AMGEN), антитела «двойного действия»

или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech), биспецифический Т-клеточный активатор (BITE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics),
 5 одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack) и COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую
 10 цепь. Были описаны разные форматы биспецифических антител, например, в публикации Chames and Baty (2009) Curr Opin Drug Disc Dev 12: 276 и Nunez-Prado et al., (2015) Drug Discovery Today 20(5):588–594.

[00143] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 и антитело к CD38 представляют собой антигенсвязывающие фрагменты. Примерами антигенсвязывающих фрагментов являются фрагменты
 15 Fab, F(ab')₂, Fd и Fv.

[00144] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 является химерным, гуманизированным или человеческим.

[00145] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 содержит ВСМА-связывающий домен, содержащий VH, имеющую
 20 HCDR1 с SEQ ID NO: 18, HCDR2 с SEQ ID NO: 19, HCDR3 с SEQ ID NO: 20, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 21, LCDR2 с SEQ ID NO: 22 и LCDR3 с SEQ ID NO: 23, и CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 28, HCDR2 с SEQ ID NO: 29, HCDR3 с SEQ ID NO: 30, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 31, LCDR2 с SEQ ID NO: 32 и LCDR3 с SEQ ID NO: 33.
 25 HCDR и LCDR биспецифического антитела ВСМА х CD3 описаны в таблице 4 ниже:

ТАБЛИЦА 4. Примеры CDR биспецифического антитела ВСМА х CD3

Связывающееся плечо	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
ВСМА	HCDR1	SGSYFWG	18
	HCDR2	SIYYSGITYYNPSLKS	19
	HCDR3	HDGAVAGLFDY	20
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	21
	LCDR2	DDSDRPS	22
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	23
CD3	HCDR1	TYAMN	28

Связывающееся плечо	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYAASVKG	29
	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	30
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	31
	LCDR2	GTNKRAP	32
	LCDR3	ALWYSNLWV	33

[00146] CDR, описанные в таблице выше, определены согласно системе нумерации по Кабату. Однако, как представлено в настоящем документе, CDR по настоящему описанию могут быть представлены в соответствии с любой 5 подходящей системой нумерации, такой как любая из систем нумерации по Кабату, по Чотиа, IMGТ или AbM. В таблицах 5–7 ниже представлены примеры CDR с использованием систем нумерации по Чотиа, AbM и IMGТ:

ТАБЛИЦА 5. Примеры CDR биспецифического антитела ВСМА х CD3 — система нумерации по Чотиа:

Связывающееся плечо	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
ВСМА	HCDR1	GGSISSGSY	54
	HCDR2	YYSGI	55
	HCDR3	HDGAVAGLFDY	20
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	21
	LCDR2	DDSDRPS	22
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	23
CD3	HCDR1	GFTFNTY	56
	HCDR2	RSKYNNYA	57
	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	30
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	31
	LCDR2	GTNKRAP	32
	LCDR3	ALWYSNLWV	33

10

ТАБЛИЦА 6. Примеры CDR биспецифического антитела ВСМА х CD3 — система нумерации AbM:

Связывающееся плечо	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
ВСМА	HCDR1	GGSISSGSYFWG	58
	HCDR2	SIYYSGITY	59
	HCDR3	HDGAVAGLFDY	20
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	21
	LCDR2	DDSDRPS	22
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	23
CD3	HCDR1	GFTFNTYAMN	60
	HCDR2	RIRSKYNNYATY	61

Связывающееся плечо	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	30
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	31
	LCDR2	GTNKRAP	32
	LCDR3	ALWYSNLWV	33

ТАБЛИЦА 7. Примеры CDR биспецифического антитела ВСМА х CD3 — система нумерации IMGT:

Связывающееся плечо	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
СВМА	HCDR1	GGSISSGSYF	62
	HCDR2	IYYSGIT	63
	HCDR3	ARHDGAVAGLFDY	64
	LCDR1	NIGSKS	65
	LCDR2	DDS	Н/П
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	23
CD3	HCDR1	GFTFNTYA	66
	HCDR2	IRSKYNNYAT	67
	HCDR3	ARHGNFGNSYVSWFAY	68
	LCDR1	TGAVTTSNY	69
	LCDR2	GTN	Н/П
	LCDR3	ALWYSNLWV	33

5 **[00147]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 содержит ВСМА-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 18, HCDR2 с SEQ ID NO: 19, HCDR3 с SEQ ID NO: 20, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 21, LCDR2 с SEQ ID NO: 22 и LCDR3 с SEQ ID NO: 23, и CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 28, HCDR2 с SEQ ID NO: 29, HCDR3 с SEQ ID NO: 30, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 31, LCDR2 с SEQ ID NO: 32 и LCDR3 с SEQ ID NO: 33.

10 **[00148]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 содержит ВСМА-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 54, HCDR2 с SEQ ID NO: 55, HCDR3 с SEQ ID NO: 20, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 21, LCDR2 с SEQ ID NO: 22 и LCDR3 с SEQ ID NO: 23, и CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 56, HCDR2 с SEQ ID NO: 57, HCDR3 с SEQ ID NO: 30, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 31, LCDR2 с SEQ ID NO: 32 и LCDR3 с SEQ ID NO: 33.

15 **[00149]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 содержит ВСМА-связывающий домен, содержащий VH, имеющую
20

HCDR1 с SEQ ID NO: 58, HCDR2 с SEQ ID NO: 59, HCDR3 с SEQ ID NO: 20, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 21, LCDR2 с SEQ ID NO: 22 и LCDR3 с SEQ ID NO: 23, и CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 60, HCDR2 с SEQ ID NO: 61, HCDR3 с SEQ ID NO: 30, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 31, LCDR2 с SEQ ID NO: 32 и LCDR3 с SEQ ID NO: 33.

[00150] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 62, HCDR2 с SEQ ID NO: 63, HCDR3 с SEQ ID NO: 64, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 65, LCDR2, имеющую аминокислотную последовательность DDS, и LCDR3 с SEQ ID NO: 23, и CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1 с SEQ ID NO: 66, HCDR2 с SEQ ID NO: 67, HCDR3 с SEQ ID NO: 68, и VL, имеющую LCDR1 с SEQ ID NO: 69, LCDR2, имеющую аминокислотную последовательность GTN, и LCDR3 с SEQ ID NO: 33.

[00151] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 24 и VL с SEQ ID NO: 25, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 34 и VL с SEQ ID NO: 35.

[00152] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3, которое связывает BCMA, содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 26, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 27, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 36 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 37.

[00153] В некоторых вариантах осуществления связывающееся с BCMA плечо биспецифического антитела BCMA x CD3 и связывающееся с CD3 плечо биспецифического антитела BCMA x CD3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в таблицах 8a и 8b

[00154] Таблица 8a. Последовательности связывающегося с BCMA плеча биспецифического антитела BCMA x CD3

	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
BCMB69	HCDR1	SGSYFWG	18
	HCDR2	SIYYSGITYYNPSLKS	19
	HCDR3	HDGAVAGLFDY	20
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	21
	LCDR2	DDSDRPS	22
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	23

	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSG SYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARHDGAVAGLFDYWGQGLVTVSS	24
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSV HWYQQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSS DHVVFGGGTKLTVLGQP	25
	HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSG SYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARHDGAVAGLFDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLK	26
	LC	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSV HWYQQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSS DHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSSP VKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	27

[00155] Таблица 8b. Последовательности связывающегося с CD3 плеча биспецифического антитела BCMA x CD3

	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
CD3B219	HCDR1	TYAMN	28
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYAASVKG	29
	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	30
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	31
	LCDR2	GTNKRAP	32
	LCDR3	ALWYSNLWV	33
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN TYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY	34

	Область	Последовательность	SEQ ID NO:
		ATYYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNS LKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYW GQGLVTVSS	
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVT TSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQP	35
	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN TYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNS LKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYW GQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLL YSKLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHN HYTQKSLSLGK	36
	LC	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVT TSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQP SNTLTPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS	37

[00156] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, который связывает BCMA, выбранный из группы, состоящей из BCMA-связывающего домена препарата для

5 терапии рака ACTR производства компании Seattle Genetics, AFM-26, ALLO-715, аллогенного препарата для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании CRISPR Therapeutics, препарата для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Sorrento Therapeutics, препарата для CAR-T-клеточной терапии против CD19/BCMA производства компании Hrain

10 Biotechnology, препарата для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Chinea Med (Пекин), препарата для TAC-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Triumvira Immunologics, препарата

для CAR-T-клеточной терапии против ВСМА производства компании Shanghai Unicar-Therapy Biomed, антитела к ВСМА/CD3 производства компании Regeneron, препаратов для CAR-NK-клеточной терапии производства компании NantKwest, препаратов CC-93629, CMD-505, CTX-4419, CYAD-211, HDP-101, HPN-217, P-
 5 ВСМА-ALLO1, TNB-383B, bb-2121, AUTO-2, препарата для терапии с использованием химерного антигенного рецептора против ВСМА производства компании Pregene, CAR-T-клеток против ВСМА производства компании Shanghai Bioray Laboratory, CAR-T-клеток против ВСМА производства компании CARsgen Therapeutics, препарата для CAR-T/TCR-T-клеточной иммунотерапии производства
 10 компании Shenzhen BinDeBio, препаратов ET-140, P-BCMA-101, REGN-5458, AMG-701, препарата для CAR-T-клеточной терапии против ВСМА производства компании Cellular Biomedicine Group, препаратов bb-21217, BI-836909, CC-93269, Descartes-08, IM-21, JNJ-64007957, MEDI-2228 или PF-06863135.

[00157] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело
 15 BCMAxCD3 может представлять собой, без ограничений, элранатамаб (также называемый PF-06863135), тенеобио (также называемый TNB-383B), REGN5458, REGN5459, павурутамаб (также называемый AMG-701), BI 836909, CC-93269, WVT078 или теклистамаб (также называемый JNJ-957 или JNJ-64007957).

[00158] В некоторых вариантах осуществления теклистамаб содержит первую
 20 тяжелую цепь (HC1), первую легкую цепь (LC1), вторую тяжелую цепь (HC2) и вторую легкую цепь (LC2), в которой HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, причем HC1 и LC1 образуют первый антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывается с BCMA, и при этом HC2 и LC2 образуют
 25 второй антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления теклистамаб содержит HC1 с SEQ ID NO: 26, LC1 с SEQ ID NO: 27, HC2 с SEQ ID NO: 36 и LC2 с SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления плечо BCMA и плечо CD3 теклистамаба образуют функциональное биспецифическое антитело посредством
 взаимодействия между их соответствующими Fc-доменами.

[00159] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело
 30 BCMAxCD3 содержит любой из BCMA-связывающих доменов, описанных в международной патентной публикации № WO2017/031104.

[00160] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[00161] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG1.

[00162] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG2.

5 **[00163]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG3.

[00164] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG4.

10 **[00165]** Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 может относиться к любому аллотипу. Ожидается, что аллотип не влияет на свойства биспецифических антител ВСМАхCD3, такие как связывание или опосредованные Fc эффекторные функции. Иммуногенность терапевтических антител связана с повышенным риском реакций на инфузию и сниженной длительностью терапевтического ответа (Baert et al., (2003) N Engl J Med 348:602–08). Степень, с которой терапевтические антитела индуцируют иммунный ответ в организме-хозяине, отчасти может определяться аллотипом антитела (Stickler et al., (2011) Genes and Immunity 12:213–21). Аллотип антитела связан с вариациями аминокислотной последовательности в конкретных положениях в последовательностях константных областей антитела. В таблице 9 показаны выбранные аллотипы IgG1, IgG2 и IgG4.

20 **[00166]** Таблица 9. Аллотипы IgG1, IgG2 и IgG4

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

25 **[00167]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит одну или более замен в Fc-области, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fc γ -рецептором (Fc γ R). Замены, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fc γ R, снижают эффекторные функции Fc, такие как ADCC, ADCP и/или CDC

мультиспецифического антитела. Конкретные замены можно выполнять при сравнении с IgG1 дикого типа с SEQ ID NO: 16 или IgG4 дикого типа с SEQ ID NO: 17.

5 **[00168]** В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области выбраны из группы, состоящей из F234A/L235A в IgG4, L234A/L235A в IgG1, V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S в IgG2, F234A/L235A в IgG4, S228P/F234A/L235A в IgG4, N297A во всех изотипах Ig, V234A/G237A в IgG2, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-делеции/A327G/P331A/D365E/L358M в IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S в IgG2, S267E/L328F в IgG1, L234F/L235E/D265A в
10 IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S в IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S в IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-делеции/G237A/P238S в IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

15 **[00169]** В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой F234A/L235A в IgG4.

[00170] В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой L234A/L235A в IgG1.

[00171] В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S в IgG2.

20 **[00172]** В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой F234A/L235A в IgG4.

[00173] В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой S228P/F234A/L235A в IgG4.

25 **[00174]** В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой N297A во всех изотипах Ig.

[00175] В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой V234A/G237A в IgG2.

30 **[00176]** В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой K214T/E233P/L234V/L235A/G236-делецию/A327G/P331A/D365E/L358M в IgG1.

[00177] В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой H268Q/V309L/A330S/P331S в IgG2.

[00178] В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой S267E/L328F в IgG1. В некоторых вариантах осуществления

одна или более замен в Fc-области представляют собой L234F/L235E/D265A в IgG1.

[00179] В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S в IgG1.

5 **[00180]** В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой S228P/F234A/L235A/G237A/P238S в IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-делецию/G237A/P238S в IgG4.

[00181] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

10 **[00182]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит одну или более асимметричных замен в первом домене CH3 или во втором домене CH3, либо как в первом домене CH3, так и во втором домене CH3.

[00183] В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен выбраны из группы, состоящей из F450L/K409R, дикого типа/F409L_R409K, T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V, L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F и T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.

[00184] В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой F450L/K409R. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой замены дикого типа/F409L_R409K. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366Y/F405A. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366W/F405W. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой F405W/Y407A. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T394W/Y407T. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T394S/Y407A. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366W/T394S. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой F405W/T394S. В некоторых вариантах

- осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366W/T366S_L368A_Y407V. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой L351Y_F405A_Y407V/T394W. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой L351Y_Y407A/T366A_K409F. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой L351Y_Y407A/T366V_K409F. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой Y407A/T366A_K409F. В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.
- 5
- 10
- 15 **[00185]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в первой тяжелой цепи (НС1), а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 во второй тяжелой цепи (НС2), причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.
- 20 **[00186]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в НС1, так и в НС2.
- [00187]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование или солидную опухоль.
- 25 **[00188]** В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, вялотекущую множественную миелому, моноклональную гаммапатию неясного генеза (МГНГ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (ЛБ), фолликулярную
- 30 лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей (АЛЦ), В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), злокачественную В-клеточную опухоль,

хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток (ЛВК), бластную плазмоцитοидную дендритноклеточную опухоль, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), плазмоклеточный лейкоз, анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), лейкоз или лимфому.

[00189] В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой впервые выявленную множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (RRMM).

[00190] В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска. Известно, что субъекты с множественной миеломой высокого риска раньше испытывают рецидивы и имеют неблагоприятный прогноз и исход. Субъектов можно классифицировать как имеющих множественную миелому высокого риска, если они имеют одну или более из следующих цитогенетических аномалий: $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$, $del17p$, $1qAmp$, $t(4;14)(P16;q32)$ и $t(14;16)(q32;q23)$, $t(4;14)(p16;q32)$ и $del17p$, $t(14;16)(q32;q23)$ и $del17p$ или $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$ и $del17p$.

[00191] В некоторых вариантах осуществления субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, включающих в себя: $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$, $del17p$, $1qAmp$, $t(4;14)(P16;q32)$ и $t(14;16)(q32;q23)$, $t(4;14)(p16;q32)$ и $del17p$, $t(14;16)(q32;q23)$ и $del17p$ или $t(4;14)(P16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$ и $del17p$ или любую их комбинацию.

[00192] Различные качественные и/или количественные способы могут применяться для определения рецидивирующих или рефрактерных форм заболевания. Симптомами, которые могут быть связаны, например, с ухудшением или отсутствием улучшения состояния пациента или возвратом или ухудшением различных симптомов, связанных с солидными опухолями, и/или распространением раковых клеток в организме из одного места в другие органы, ткани или клетки.

[00193] Цитогенетические аномалии можно обнаружить, например, с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При хромосомных транслокациях онкоген перемещается в область IgH на хромосоме 14q32, что приводит к дисрегуляции этих генов. t(4;14)(P16;q32) включает транслокацию рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) и белка, содержащего домен множественной миеломы SET (MMSET) (также называемого WHSC1/NSD2), а t(14;16)(q32;q23) включает транслокацию фактора транскрипции MAF C-MAF. Делеция 17p (del17p) включает утрату локуса гена p53.

[00194] В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению антителом к CD38, леналидомидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элутузумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

[00195] В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению антителом к CD38. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению леналидомидом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению бортезомибом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению помалидомидом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению карфилзомибом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению элутузумабом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению иксазомибом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению мелфаланом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной к лечению талидомидом.

[00196] В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ.

[00197] В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с по меньшей мере одной генетической аномалией. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с мультилинейной дисплазией. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой связанный с

терапией ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой недифференцированный ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с минимальным созреванием. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с созреванием. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый миеломоноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый моноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый эритроидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый мегакариобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый базофильный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый панмиелоз с фиброзом. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой миелоидную саркому.

[00198] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию между хромосомами 8 и 21, транслокацию или инверсию в хромосоме 16, транслокацию между хромосомами 15 и 17, изменения в хромосоме 11 или мутацию связанной с FMS тирозинкиназы-3 (FLT3), нуклеофосмина (NPM1), изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1), изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2), ДНК-(цитозин-5)-метилтрансферазы-3 (DNMT3A), ССААТ/энхансер-связывающего белка-альфа (CEBPA), вспомогательного фактора-1 U2 малой ядерной РНК (U2AF1), энхансера белка Zeste 2 субъединицы ингибиторного комплекса-2 polycomb (EZH2), структурного сохранения хромосом 1A (SMC1A) или структурного сохранения хромосом 3 (SMC3).

[00199] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию между хромосомами 8 и 21. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию или инверсию в хромосоме 16. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию между хромосомами 15 и 17. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой изменения в хромосоме 11. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию связанной с FMS тирозинкиназы-3 (FLT3). В некоторых вариантах

- осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию нуклеофосмина (NPM1). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1). В некоторых вариантах осуществления по
- 5 меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию ДНК-(цитозин-5)-метилтрансферазы-3 (DNMT3A). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой
- 10 мутацию ССАТ/энхансер-связывающего белка-альфа (CEBPA). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию вспомогательного фактора-1 U2 малой ядерной РНК (U2AF1). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию энхансера белка Zeste 2
- 15 субъединицы ингибиторного комплекса-2 polycomb (EZH2). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию структурного сохранения хромосом 1A (SMC1A). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию структурного сохранения хромосом 3 (SMC3).
- 20 **[00200]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(8; 21)(q22; q22), инверсию inv(16)(p13; q22), транслокацию t(16; 16)(p13; q22), транслокацию t(15; 17)(q22; q12), мутацию FLT3-ITD, мутации R132H или R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V в IDH1 или мутации R140Q или R172 в IDH2.
- 25 **[00201]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(8; 21)(q22; q22). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой инверсию inv(16)(p13; q22). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой
- 30 транслокацию t(16; 16)(p13; q22). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(15; 17)(q22; q12). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию FLT3-ITD. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия

представляет собой мутацию R132H в IDH1. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V в IDH1. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию R140Q в IDH2. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию R172 в IDH2.

[00202] В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОЛЛ.

[00203] В некоторых вариантах осуществления ОЛЛ представляет собой ОЛЛ В-клеточной линии, ОЛЛ Т-клеточной линии, ОЛЛ у взрослых или ОЛЛ у детей.

[00204] В некоторых вариантах осуществления ОЛЛ представляет собой ОЛЛ В-клеточной линии. В некоторых вариантах осуществления ОЛЛ представляет собой ОЛЛ Т-клеточной линии. В некоторых вариантах осуществления ОЛЛ представляет собой ОЛЛ у взрослых. В некоторых вариантах осуществления ОЛЛ представляет собой ОЛЛ у детей.

[00205] В некоторых вариантах осуществления субъект с ОЛЛ имеет филадельфийскую хромосому или является резистентным или приобрел резистентность к лечению ингибитором BCR-ABL-киназы.

[00206] В некоторых вариантах осуществления у субъекта с ОЛЛ имеется филадельфийская хромосома. В некоторых вариантах осуществления субъект с ОЛЛ является резистентным или приобрел резистентность к лечению ингибитором BCR-ABL-киназы.

[00207] Ph-хромосома присутствует у около 20% взрослых с ОЛЛ и у небольшого процента детей с ОЛЛ, и она ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. На момент рецидива пациенты с Ph⁺-положительным ОЛЛ могут получать схему лечения с ингибитором тирозинкиназы (ТКИ), а потому могут стать резистентными к ТКИ. Таким образом, антитела к CD38 можно вводить субъекту, который приобрел резистентность к селективным или частично селективным ингибиторам BCR-ABL. К примерам ингибиторов BCR-ABL относятся, например, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб, бафетиниб, саракатиниб, тозасертиб или данусертиб.

[00208] К другим хромосомным перестройкам, идентифицированным у пациентов с ОЛЛ В-клеточной линии, относятся t(v;11q23) (перестройка MLL),

t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 (E2A-PBX1), t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) и t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH.

[00209] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется ОЛЛ с t(v;11q23) (перестройкой MLL), t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 (E2A-PBX1),
5 t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) или t(5;14)(q31;q32); хромосомной перестройкой IL3-IGH.

[00210] Хромосомные перестройки можно идентифицировать с применением хорошо известных методов, например флуоресцентной гибридизацией *in situ*, кариотипированием, гель-электрофорезом в пульсирующем поле или
10 секвенированием.

[00211] В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой вялотекущую множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой МГНГ. В некоторых вариантах
15 осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОЛЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ЛБ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ФЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая
20 злокачественная опухоль представляет собой МКЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой плазмоклеточный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная
25 опухоль представляет собой АЛЦ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников. В некоторых
30 вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром (МДС). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная

опухоль представляет собой злокачественную В-клеточную опухоль. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ХМЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ЛВК. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой бластную плазмцитоидную дендритноклеточную опухоль. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ЛМЗ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MALT. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой плазмклеточный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой АККЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому.

[00212] В одном варианте осуществления в описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения рака, причем перед введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 субъект получает лечение антителом к CD38.

[00213] В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения рака, когда у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

[00214] В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводят антитело ВСМАхCD3, является резистентным и/или рефрактерным к лечению антителом к CD38.

[00215] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с экспрессией ВСМА.

[00216] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

[00217] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому, вялотекущую миелому, моноклональную гаммапатию неясного генеза (МГНГ), В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, мантийноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей или неходжкинскую лимфому. Рак диагностирует опытный врач.

[00218] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38 или леналидомидом или их комбинацией.

[00219] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению леналидомидом.

[00220] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством, таким как терапевтическое средство, применяемое для лечения множественной миеломы или других гематологических злокачественных опухолей.

[00221] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рефрактерность или рецидив по отношению к лечению THALOMID® (талидомид), REVLIMID® (леналидомид), POMALYST® (помалидомид), VELCADE® (бортезомиб), NINLARO (иксазомиб), KYPROLIS® (карфилзомиб), FARADYK® (панобиностат), AREDIA® (памидронат), ZOMETA® (золедроновая кислота), DARZALEX® (даратумумаб), элотузумабом (Empliciti®) SARCLISA® (изатуксимаб) или мелфаланом (Alkeran®).

[00222] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив при лечении препаратом DARZALEX® (даратумумаб).

[00223] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты,

около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

5 **[00224]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 ед. гHuPH20.

[00225] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 ед./мл гHuPH20.

10 **[00226]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;
от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;
от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20 и
от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина при pH около 5,5–5,6.

15 **[00227]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38;
около 30 000 ед. гHuPH20;
около 10 мМ гистидина;
20 около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20 и
около 1 мг/мл метионина при pH около 5,6.

[00228] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей
25 около 120 мг/мл антитела к CD38;
около 2000 ед./мл гHuPH20;
около 10 мМ гистидина;
около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20 и
30 около 1 мг/мл метионина при pH около 5,6.

[00229] В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 и антитело к CD38, как описано в настоящем документе. Например, композиция может содержать ВСМА-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 24 и VL с SEQ ID NO: 25, и

CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 34 и VL с SEQ ID NO: 35, и антитело к CD38, содержащее VH с SEQ ID NO: 6 и VL с SEQ ID NO: 7.

5 **[00230]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело ВСМАхCD3, содержащее HC1 с SEQ ID NO: 26, LC1 с SEQ ID NO: 27, HC2 с SEQ ID NO: 36, LC2 с SEQ ID NO: 37, и антитело к CD38, содержащее HC с SEQ ID NO: 14 и LC с SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в первой тяжелой цепи (HC1), а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 во второй тяжелой цепи (HC2), причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

15 **[00231]** В описании также предложен набор или комбинация, содержащая биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38, для применения в способе согласно заявке.

Способы получения антител, применяемые в способах изобретения

20 **[00232]** Антитела, применяемые в способах изобретения, связывающие специфические антигены, могут также быть выбраны *de novo* из, например, библиотеки фагового дисплея, в которой фаг конструируется таким образом, чтобы экспрессировать иммуноглобулины человека или их части, такие как Fab, одноцепочечные антитела (scFv) или неспаренные или спаренные переменные области антитела (Knappik et al., J Mol Biol 296:57–86, 2000; Krebs et al., J Immunol Meth 254:67–84, 2001; Vaughan et al., Nature Biotechnology 14:309–14, 1996; Sheets et al., PNAS (USA) 95:6157–62, 1998; Hoogenboom and Winter, J Mol Biol 227:381, 1991; Marks et al., J Mol Biol 222:581, 1991). Библиотеки фаговых дисплеев, экспрессирующие переменные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде гибридных белков с белком оболочки бактериофага рIX, как описано в Shi et al 25 (2010) J. Mol. Biol. 397:385–96 и международной патентной публикации № WO2009/085462. Можно проводить скрининг библиотек антител в отношении связывания с требуемым антигеном, таким как ВСМА, дополнительно характеризовать полученные положительные клоны и из лизатов клонов выделять Fab и впоследствии клонировать в виде полноразмерных антител. Такое 30

применение способов фагового дисплея для выделения человеческих антител принято в данной области. См., например: патент США № 5,223,409; патент США № 5,403,484; патент США № 5,571,698; патент США № 5,427,908; патент США № 5,580,717; патент США № 5,969,108; патент США № 6,172,197; патент США № 5,885,793; патент США № 6,521,404; патент США № 6,544,731; патент США № 6,555,313; патент США № 6,582,915 и патент США № 6,593,081.

[00233] Перенаправляющие Т-клетки биспецифические антитела можно создавать *in vitro* в бесклеточной среде посредством введения асимметричных мутаций в области СНЗ двух моноспецифических гомодимерных антител и образования биспецифического гетеродимерного антитела из двух родительских моноспецифических гомодимерных антител в восстановительных условиях для обеспечения изомеризации дисульфидной связи, в соответствии со способами, описанными в международной патентной публикации № WO2011/131746. В способах два моноспецифических бивалентных антитела конструируют так, чтобы они имели определенные замены в домене СНЗ, способствующие стабильности гетеродимера; антитела инкубируют вместе в восстановительных условиях, достаточных для обеспечения подверженности цистеинов в шарнирной области изомеризации дисульфидной связи; получая таким образом биспецифическое антитело в результате обмена Fab-плечами. Условия инкубации можно оптимально возвращать к невозстанавливающим. Примерами восстанавливающих агентов, которые можно применять, являются 2-меркаптоэтиламин (2-МЕА), дитиотреитол (ДТТ), дитиоэритрит (ДТЕ), глутатион, трис(2-карбоксиэтил)фосфин (ТСЕР), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол, предпочтительно восстанавливающий агент выбран из группы, состоящей из: 2-меркаптоэтиламина, дитиотреитола и трис(2-карбоксиэтил)фосфина. Например, можно применять инкубацию в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20 °С в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-МЕА или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при рН 5–8, например при рН = 7,0 или при рН = 7,4.

[00234] К примерам мутаций СНЗ, которые можно применять в первой тяжелой цепи и во второй тяжелой цепи биспецифического антитела, относятся К409R и/или F405L.

[00235] Дополнительные мутации СНЗ, которые можно применять, включают в себя такие технологии, как мутации Duobody® (Genmab), мутации «выступ во впадину» (Genentech), электростатически спариваемые мутации (Chugai, Amgen,

NovoNordisk, Oncomed), сконструированное посредством обмена цепей доменное тело (SEEDbody) (EMD Serono) и другие асимметричные мутации (например, Zymeworks).

[00236] Мутации Duobody® (Genmab) описаны, например, в US9150663 и US2014/0303356 и включают в себя мутации F405L/K409R, дикого типа/F405L_R409K, T350I_K370T_F405L/K409R, K370W/K409R, D399AFGHILMNRSTVWY/K409R, T366ADEFHILMQVY/K409R, L368ADEGHNRSTVQ/K409AGRH, D399FHKRQ/K409AGRH, F405IKLSTVW/K409AGRH и Y407LWQ/K409AGRH.

[00237] Мутации типа «выступ во впадину» описаны, например, в WO1996/027011, и включают в себя мутации на границе раздела области СНЗ, в которой аминокислоту с небольшой боковой цепью (впадина) вносят в первую область СНЗ, а аминокислоту с большой боковой цепью (выступ) вносят во вторую область СНЗ, что приводит к предпочтительному взаимодействию между первой областью СНЗ и второй областью СНЗ. К примерам мутаций в области СНЗ, образующих выступ и впадину, относятся T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V.

[00238] Образование гетеродимера тяжелой цепи можно стимулировать путем применения электростатических взаимодействий посредством замены положительно заряженных остатков в первой области СНЗ и отрицательно заряженных остатков во второй области СНЗ, как описано в US2010/0015133, US2009/0182127, US2010/028637 или US2011/0123532.

[00239] Другими асимметричными мутациями, которые можно применять для стимуляции гетеродимеризации тяжелых цепей, являются L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F или T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, как описано в US2012/0149876 или US2013/0195849.

[00240] Мутации SEEDbody включают замещение выбранных остатков IgG остатками IgA для стимуляции гетеродимеризации тяжелых цепей, как описано в US20070287170.

[00241] К другим примерам мутаций, которые можно применять, относятся R409D_K370E/D399K_E357K, S354C_T366W/Y349C_T366S_L368A_Y407V, Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V, T366K/L351D, L351K/Y349E, L351K/Y349D, L351K/L368E, L351Y_Y407A/T366A_K409F,
 5 L351Y_Y407A/T366V_K409F, K392D/D399K, K392D/E356K, K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D, K392D_K409D/D356K_D399K, описанные в WO2007/147901, WO 2011/143545, WO2013157954, WO2013096291 и US2018/0118849.

[00242] Дополнительные биспецифические или мультиспецифические структуры, которые можно применять в качестве биспецифических антител BCMAxCD3, включают в себя иммуноглобулины с двойными вариабельными доменами (DVD) (международная патентная публикация № WO2009/134776; DVD представляют собой полноразмерные антитела, содержащие тяжелую цепь, имеющую структуру VH1-линкер-VH2-CH, и легкую цепь, имеющую структуру VL1-линкер-VL2-CL; где линкер необязателен), структуры, включающие в себя различные димеризационные домены для соединения двух плеч антител с разной специфичностью, такие как «лейциновая застежка» или коллагеновые димеризационные домены (международная патентная публикация № WO2012/022811, патент США № 5,932,448; патент США № 6,833,441), два или
 10 более доменных антитела (dAb), конъюгированных вместе, диатела, антитела, имеющие только тяжелую цепь, такие как антитела верблюжьего типа и сконструированные антитела верблюжьего типа, антитела с двойным нацеливанием (DT)-Ig (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech), поперечно-сшитые mAb (Karmanos Cancer Center), mAb2 (F-Star) и CovX-тело
 15 (CovX/Pfizer), IgG-подобные биспецифические антитела (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и бсАт (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche), слитые белки ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics) и Dual(ScFv)₂-Fab (National Research Center
 20 for Antibody Medicine, Китай), антитела «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech). Антитела на основе ScFv, диател и доменные антитела включают в себя, без ограничений, биспецифический Т-клеточный активатор (BiTE) (Micromet), тандемное диатело
 25

(Tandab) (Affimed), технологию перенацеливания с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитный белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack), COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь.

Конструирование Fc-области антител

[00243] Fc-область биспецифических антител ВСМАхCD3, таких как биспецифические или мультиспецифические антитела или антитела к CD38, может содержать по меньшей мере одну замену в Fc-области, которая снижает связывание биспецифических антител ВСМАхCD3 с активирующим рецептором Fcγ (FcγR) и/или уменьшает эффекторные функции Fc, такие как связывание C1q, комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC), антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) или фагоцитоз (ADCP).

[00244] Положения в Fc-области, в которых можно произвести замену для снижения связывания Fc-области с активирующим рецептором FcγR и для снижения эффекторной функции впоследствии, представляют собой замены L234A/L235A в IgG1, V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S в IgG2, F234A/L235A в IgG4, S228P/F234A/ L235A в IgG4, N297A во всех изоформах Ig, V234A/G237A в IgG2, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-делецию/A327G/P331A/D365E/L358M в IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S в IgG2, S267E/L328F в IgG1, L234F/L235E/D265A в IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S в IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S в IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-делецию/G237A/P238S в IgG4.

[00245] Замены в Fc-области, которые могут применяться для снижения CDC, представляют собой замену K322A.

[00246] Для дополнительного усиления стабильности IgG4 в антителах IgG4 можно выполнять известную замену S228P.

[00247] Пример IgG1 дикого типа содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 16. Пример IgG4 дикого типа содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 17.

[00248] Термин «антителозависимая клеточная цитотоксичность», «антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность», или «ADCC»,

представляет собой механизм индукции гибели клеток, который зависит от взаимодействия покрытых антителами клеток-мишеней с эффекторными клетками, обладающими литической активностью, например естественными клетками-киллерами (NK), моноцитами, макрофагами и нейтрофилами, посредством гамма-рецепторов Fc (Fc γ R), экспрессирующихся на эффекторных клетках. Например, NK-клетки экспрессируют Fc γ RIIIa, тогда как моноциты экспрессируют Fc γ RI, Fc γ RII и Fc γ RIIIa. ADCC-активность антител можно оценить с помощью анализа *in vitro* с применением клеток, экспрессирующих белок, с которым связывается антитело, в качестве клеток-мишеней и NK-клеток в качестве эффекторных клеток.

10 Цитолиз может быть обнаружен по высвобождению из лизированных клеток метки (например, радиоактивных субстратов, флуоресцентных красителей или природных внутриклеточных белков). В типовом анализе клетки-мишени применяют в соотношении 1 клетка-мишень на 4 эффекторные клетки. Клетки-мишени предварительно метят BATDA и объединяют с эффекторными клетками и исследуемым антителом. Образцы инкубируют в течение 2 часов и измеряют лизис клеток путем измерения высвобождения BATDA в супернатант. Данные нормализуют относительно максимальной цитотоксичности с 0,67% Тритон X-100 (Sigma Aldrich) и минимального контроля, определяемого по высвобождению BATDA из клеток-мишеней в отсутствие любого антитела.

15 **[00249]** Термин «антителозависимый клеточный фагоцитоз» (ADCP) относится к механизму уничтожения покрытых антителами клеток-мишеней посредством интернализации фагоцитарными клетками, такими как макрофаги или дендритные клетки. ADCP можно оценить с помощью моноцитарных макрофагов в качестве эффекторных клеток и клеток, экспрессирующих белок, с которым связывается антитело, в качестве клеток-мишеней, также сконструированных с возможностью экспрессии GFP или другой меченой молекулы. В типовом анализе соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней может составлять, например, 4 : 1. Эффекторные клетки можно инкубировать с клетками-мишенями в течение 4 часов с антителом по изобретению или без него. После инкубации клетки можно

20 отделять с помощью аккутазы. Идентификацию макрофагов можно проводить с помощью антител к CD11b и к CD14, связанных с флуоресцентной меткой, а процентное значение фагоцитоза можно определять на основании % флуоресцентного ЗФБ в макрофагах CD11⁺CD14⁺ с помощью стандартных

25 способов.

[00250] Термин «комплемент-зависимая цитотоксичность», или «CDC», относится к механизму индукции гибели клеток, в рамках которого эффекторный домен Fc связанного с мишенью антитела связывает и активирует компонент комплемента C1q, который, в свою очередь, активирует каскад реакций комплемента, приводящий к гибели клетки-мишени. Активация комплемента может также приводить к осаждению компонентов комплемента на поверхности клеток-мишеней, что облегчает CDC посредством связывания на лейкоцитах рецепторов комплемента (например, CR3). CDC клеток можно измерять, например, посредством высевания клеток Дауди при 1×10^5 клеток/лунка (50 мкл/лунка) в RPMI-B (RPMI с добавлением 1% BSA), добавления 50 мкл исследуемых антител в лунки до конечной концентрации в диапазоне 0–100 мкг/мл, инкубации реакционной смеси в течение 15 мин при комнатной температуре, добавления 11 мкл пулированной человеческой сыворотки в лунки и инкубации реакционной смеси в течение 45 мин при 37 °С. Процентное значение (%) лизированных клеток можно определять как % окрашенных пропидия йодидом клеток в анализе FACS с помощью стандартных способов.

[00251] Связывание антитела с Fc γ R или FcRn можно оценивать с применением проточной цитометрии на клетках, сконструированных для экспрессии каждого из рецепторов. В примере анализа связывания в 96-луночный планшет высевают 2×10^5 клеток на лунку и блокируют буферным раствором для окрашивания с бычьим сывороточным альбумином (БСА) (BD Biosciences, г. Сан-Хосе, США) в течение 30 мин при 4 °С. Клетки инкубируют с исследуемым антителом на льду в течение 1,5 ч при 4 °С. После двукратного промывания буферным раствором для окрашивания БСА клетки инкубируют с меченым R-фикоэритрином (R-PE) вторичным антителом к человеческому IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories) в течение 45 мин при 4 °С. Клетки дважды промывают в буферном растворе для окрашивания, после чего повторно суспендируют в 150 мкл буферного раствора для окрашивания, содержащего разведенный в соотношении 1 : 200 краситель DRAQ7 для живых/мертвых клеток (Cell Signaling Technology, г. Данверс, США). Сигналы PE и DRAQ7 от окрашенных клеток определяют с помощью проточного цитометра Miltenyi MACSQuant (Miltenyi Biotec, г. Оберн, США) с применением каналов B2 и B4 соответственно. Проводят гейтинг живых клеток по исключению DRAQ7, а среднее геометрическое значение сигналов флуоресценции определяют для по меньшей мере 10 000 случаев живых клеток. Для анализа применяют

программное обеспечение FlowJo (Tree Star). По данным строят график зависимости логарифма концентрации антитела от среднего значения сигналов флуоресценции. Проводят нелинейный регрессионный анализ.

Химерные антигенные рецепторы (CAR)

- 5 **[00252]** Химерные антигенные рецепторы (CAR) представляют собой рецепторы, сконструированные методами геной инженерии. Эти сконструированные рецепторы могут быть легко вставлены в иммунные клетки, включая Т-клетки, и экспрессированы ими в соответствии с методиками, известными в данной области. С помощью CAR один рецептор может быть запрограммирован как на
- 10 распознавание специфического антигена, так и на активацию иммунной клетки для атаки и разрушения клетки, несущей этот антиген, при связывании с этим антигеном. Если эти антигены существуют на опухолевых клетках, иммунная клетка, которая экспрессирует CAR, может нацеливаться на опухолевую клетку и уничтожать ее.
- 15 **[00253]** CAR, как правило, содержит внеклеточный домен, который связывает антиген (например, неоантиген предстательной железы или антиген созревания В-клеток (BCMA)), необязательный линкер, трансмембранный домен и цитозольный домен, содержащий костимулирующий домен и/или сигнальный домен.
- [00254]** Внеклеточный домен в составе CAR может содержать любой полипептид,
- 20 который связывает нужный антиген (например, неоантиген предстательной железы). Внеклеточный домен может содержать scFv, часть антитела или альтернативную каркасную молекулу. CAR также могут быть сконструированы с возможностью связывания с двумя или более нужными антигенами, которые могут быть расположены в тандеме и разделены линкерными последовательностями.
- 25 Например, одно или более доменных антител, антител scFv, llama VHH или других фрагментов антител, содержащих только VH, могут быть расположены в тандеме посредством линкера для обеспечения биспецифичности или мультиспецифичности к CAR.
- [00255]** Трансмембранный домен CAR может быть получен из трансмембранного
- 30 домена CD8, альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1 BB (CD137), 4-1 BBL, GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R α , ITGA1,

VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI Ia, LFA-1, ITGAM, CDI Ib, ITGAX, CDI Ic, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и/или NKG2C.

[00256] Внутриклеточный костимулирующий домен CAR может быть получен из внутриклеточных доменов одной или более костимулирующих молекул.

10 Костимулирующие молекулы хорошо известны как молекулы клеточной поверхности, отличные от антигенных рецепторов или Fc-рецепторов, которые обеспечивают второй сигнал, необходимый для эффективной активации и функционирования Т-лимфоцитов при связывании с антигеном. К примерам костимулирующих доменов, которые можно применять в CAR, относятся

15 внутриклеточные домены 4-1BB, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD54 (ICAM), CD83, CD134 (OX40), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD278 (ICOS), DAP10, LAT, NKD2C SLP76, TRIM и ZAP70.

[00257] Внутриклеточный сигнальный домен CAR может быть получен из сигнальных доменов рецепторов, например рецепторов $\text{O}3\zeta$ CD3 ϵ , CD22, CD79a, CD66d или CD39. Термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к

20 части полипептида CAR, которая участвует в передаче сообщения об эффективном связывании CAR с целевым антигеном во внутреннюю часть иммунной эффекторной клетки для запуска функции эффекторной клетки, например активации, продукции цитокинов, пролиферации и цитотоксической активности,

25 включая высвобождение цитотоксических факторов в клетку-мишень, связанную с CAR, или других клеточных ответов, запускаемых после связывания антигена с внеклеточным доменом CAR.

[00258] Необязательный линкер CAR, расположенный между внеклеточным доменом и трансмембранным доменом, может представлять собой полипептид

30 длиной от около 2 до около 100 аминокислот. Линкер может включать в себя гибкие остатки, такие как глицин и серин, или состоять из них, так что смежные домены белка могут свободно перемещаться относительно друг друга. Можно применять более длинные линкеры, если желательно обеспечить, чтобы два смежных домена не создавали стерических помех друг для друга. Линкеры могут

быть расщепляемыми или нерасщепляемыми. К примерам расщепляемых линкеров относятся линкеры 2A (например, T2A), 2A-подобные линкеры или их функциональные эквиваленты, а также их комбинации. Линкер также может быть получен из шарнирной области или части шарнирной области любого иммуноглобулина.

[00259] К примерам CAR, которые могут применяться, относится, например, CAR, содержащий внеклеточный домен, который связывает неоантиген предстательной железы согласно изобретению, трансмембранный домен CD8 и сигнальный домен CD3 ζ . К другим примерам CAR относится внеклеточный домен, который связывает неоантиген предстательной железы согласно изобретению, трансмембранный домен CD8 или CD28, костимулирующий домен CD28, 41BB или OX40 и сигнальный домен CD3 ζ .

[00260] CAR получают с помощью стандартных методов молекулярной биологии. Внеклеточный домен, который связывает нужный антиген, может быть получен из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, полученных с применением технологий, описанных в настоящем документе.

Клинические результаты

[00261] В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение способами, предложенными в настоящем документе, имеет частичный ответ (PR) или более хороший ответ. В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение способами, предложенными в настоящем документе, имеет очень хороший частичный ответ (VGPR) или более хороший ответ. В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение способами, предложенными в настоящем документе, имеет полный ответ (CR) или более хороший ответ. В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение способами, предложенными в настоящем документе, имеет строгий полный ответ (sCR) или более хороший ответ. В некоторых вариантах осуществления PR, VGPR, CR и sCR соответствуют определениям критериев IMWG 2016. В некоторых вариантах осуществления PR определяется как более чем 50% снижение содержания М-белка в сыворотке и снижение уровня М-белка в моче в течение 24 часов на > 90% или до < 200 мг/24 часа В некоторых вариантах осуществления VGPR определяется как уровень М-белка в сыворотке и моче, определяемый иммунофиксацией, но не с помощью электрофореза, или > 90%

снижение уровня М-белка в сыворотке и М-белка в моче < 100 мг/24 часа. В некоторых вариантах осуществления CR определяется как отрицательный результат иммунофиксации в сыворотке и моче и исчезновение любых плазмочитом мягких тканей и < 5% плазматических клеток в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления в качестве определения sCR используется определение CR, как указано выше, плюс нормальное соотношение FLC и отсутствие клональных клеток в костном мозге, определенное с помощью иммуногистохимии или иммунофлуоресценции.

[00262] В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью способов, предложенных в настоящем документе, приведет к активации Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток приводит к увеличению по меньшей мере одного из CD25, PD-1, CD38 на Т-клетках CD4+, CD38 на Т-клетках CD8+ или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток приводит к увеличению CD25. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток приводит к увеличению PD-1. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток приводит к увеличению CD38 на Т-клетках CD4+. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток приводит к увеличению CD38 на Т-клетках CD8+. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью способов, предложенных в настоящем документе, приведет к увеличению частоты по меньшей мере одного из CD38+ CD8+ Т-клеток, CD38+ CD4+ Т-клеток, регуляторных Т-клеток или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью способов, предложенных в настоящем документе, приведет к увеличению частоты CD38+ CD8+ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью способов, предложенных в настоящем документе, приведет к увеличению частоты CD38+ CD4+ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью способов, предложенных в настоящем документе, приведет к увеличению частоты регуляторных Т-клеток.

[00263] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, приводят к повышенной активности или приводят к повышенной эффективности компонентов способа при введении в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления лечение посредством способов, предложенных в настоящем документе, приводит к повышенной активности биспецифического антитела BCMAxCD3 по сравнению с лечением без

антитела к CD38. В некоторых вариантах осуществления лечение посредством способов, предложенных в настоящем документе, приводит к повышенной активности антитела к CD38 по сравнению с лечением без биспецифического антитела ВСМАхCD3.

5

Пронумерованные варианты осуществления

[00264] В настоящем описании также предложены следующие пронумерованные варианты осуществления:

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- 10 (1) введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
(2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.

1a. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- 15 (1) внутривенное введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 1 мг/кг каждые 1–2 недели, и
(2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.

1a1. Способ по варианту осуществления 1a, в котором биспецифическое антитело

- 20 ВСМАхCD3 вводят субъекту внутривенно в дозе 270 мкг/кг еженедельно.

1a2. Способ по варианту осуществления 1a или 1a1, в котором антитело к CD38

вводят подкожно в дозе 1800 мг еженедельно, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

1a3. Способ по варианту осуществления 1a1, в котором антитело к CD38 вводят

- 25 подкожно в дозе 1800 мг один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения.

2. Способ по варианту осуществления 1, включающий:

- 30 (1) подкожное введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 1 мг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
(2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1600 мг до 2000 мг каждые 1–4 недели.

3. Способ по варианту осуществления 2, дополнительно включающий подкожное введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе менее 0,5 мг/кг перед этапом (1).
- 5 3а. Способ по варианту осуществления 3, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 в дозе менее 0,5 мг/кг вводят субъекту подкожно после первоначального введения антитела к CD38, предпочтительно биспецифическое антитело ВСМАхCD3 в дозе менее 0,5 мг/кг, первоначально вводят по меньшей мере через 20 часов после первоначального введения антитела к CD38.
- 10 3б. Способ по варианту осуществления 3 или 3а, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе от 0,01 до 0,10 мг/кг, такой как 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 и 0,10 мг/кг, в день 1 лечения.
- 15 3с. Способ по вариантам осуществления 3 или 3а, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе от 0,01 до 0,10 мг/кг, такой как 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 и 0,10 мг/кг, в день 2 лечения.
- 20 3д. Способ по любому из вариантов осуществления 3–3с, в котором от 0,10 до 0,50 мг/кг, например, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 мг/кг, или любое промежуточное значение биспецифического антитела ВСМАхCD3 вводят в день 3 лечения.
- 25 3е. Способ по любому из вариантов осуществления 3–3с, в котором от 0,10 до 0,50 мг/кг, например, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 мг/кг, или любое промежуточное значение биспецифического антитела ВСМАхCD3 вводят в день 4 лечения.
- 30 3ф. Способ по любому из вариантов осуществления 3–3с, в котором от 0,10 до 0,50 мг/кг, например, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45 или 0,50 мг/кг, или любое промежуточное значение биспецифического антитела ВСМАхCD3 вводят в день 5 лечения.
- 30 3г. Способ по любому из вариантов осуществления 3–3ф, в котором начальную дозу от 1 мг/кг до 6 мг/кг или от 200 мг до 600 мг биспецифического антитела ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в день 6, 7 или 8 лечения.
4. Способ по любому из вариантов осуществления 2–3г, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,0,

1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3,0 мг/кг, или 100, 150, 200, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, или в любой промежуточной дозе один раз в неделю или один раз в две недели.

- 5 4а. Способ по варианту осуществления 4, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0 мг/кг, 3,1 мг/кг, 3,2 мг/кг, 3,3 мг/кг, 3,4, мг/кг, 3,5 мг/кг, 3,6 мг/кг, 3,7 мг/кг, 3,8 мг/кг, 3,9 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,1 мг/кг, 4,2 мг/кг, 4,3 мг/кг, 4,4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 4,6 мг/кг, 4,7 мг/кг, 4,8 мг/кг, 4,9 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,1 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,3 мг/кг, 5,4 мг/кг, 5,5 мг/кг, 5,6 мг/кг, 5,7 мг/кг, 5,8 мг/кг, 5,9 мг/кг или 6,0 мг/кг еженедельно.
- 10 4б. Способ по варианту осуществления 4, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0 мг/кг, 3,1 мг/кг, 3,2 мг/кг, 3,3 мг/кг, 3,4, мг/кг, 3,5 мг/кг, 3,6 мг/кг, 3,7 мг/кг, 3,8 мг/кг, 3,9 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,1 мг/кг, 4,2 мг/кг, 4,3 мг/кг, 4,4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 4,6 мг/кг, 4,7 мг/кг, 4,8 мг/кг, 4,9 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,1 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,3 мг/кг, 5,4 мг/кг, 5,5 мг/кг, 5,6 мг/кг, 5,7 мг/кг, 5,8 мг/кг, 5,9 мг/кг или 6,0 мг/кг один раз в две недели.
- 15 4с. Способ по варианту осуществления 4, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0 мг/кг, 3,1 мг/кг, 3,2 мг/кг, 3,3 мг/кг, 3,4, мг/кг, 3,5 мг/кг, 3,6 мг/кг, 3,7 мг/кг, 3,8 мг/кг, 3,9 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,1 мг/кг, 4,2 мг/кг, 4,3 мг/кг, 4,4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 4,6 мг/кг, 4,7 мг/кг, 4,8 мг/кг, 4,9 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,1 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,3 мг/кг, 5,4 мг/кг, 5,5 мг/кг, 5,6 мг/кг, 5,7 мг/кг, 5,8 мг/кг, 5,9 мг/кг или 6,0 мг/кг один раз в три недели.
- 20 4д. Способ по варианту осуществления 4, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0 мг/кг, 3,1 мг/кг, 3,2 мг/кг, 3,3 мг/кг, 3,4, мг/кг, 3,5 мг/кг, 3,6 мг/кг, 3,7 мг/кг, 3,8 мг/кг, 3,9 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,1 мг/кг, 4,2 мг/кг, 4,3 мг/кг, 4,4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 4,6 мг/кг, 4,7 мг/кг, 4,8 мг/кг, 4,9 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,1 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,3 мг/кг, 5,4 мг/кг, 5,5 мг/кг, 5,6 мг/кг, 5,7 мг/кг, 5,8 мг/кг, 5,9 мг/кг или 6,0 мг/кг ежемесячно.
- 30 4е. Способ по варианту осуществления 4, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 100, 150, 200, 250, 260, 270, 280,

290, 300, 310, 320, 330, 340 или 350 мг или в любой промежуточной дозе один раз в неделю.

- 4f. Способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 100, 150, 200, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600 мг или в любой промежуточной дозе один раз в две недели.
5. Способ по варианту осуществления 4, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг еженедельно, 150 мг еженедельно, 3,0 мг/кг еженедельно или один раз в две недели, 6,0 мг/кг один раз в две недели или один раз в месяц, 300 мг один раз в две недели или 600 мг один раз в две недели или ежемесячно.
6. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг еженедельно.
- 15 6a. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 60–150 мг еженедельно.
- 6b. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 3 мг/кг еженедельно.
- 6с. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 3,0 мг/кг один раз в две недели или один раз в три недели.
- 20 6d. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 150–300 мг еженедельно.
- 6e. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 150–300 мг один раз в две недели или один раз в три недели.
- 25 6f. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 6,0 мг/кг один раз в две недели.
- 6g. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 6,0 мг/кг один раз в три недели или ежемесячно.
- 30 6h. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 300–600 мг один раз в две недели.

- би. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 300–600 мг один раз в три недели или ежемесячно.
- 5 бж. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 60–150 мг еженедельно в течение первых 8 недель с последующим введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе 150–300 мг один раз в две недели.
- 10 бк. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг еженедельно в течение 8 недель (2 цикла) с последующим введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели в дозе 3,0 мг/кг, например в течение 4–12 недель (1–3 цикла).
- 15 бг. Способ по варианту осуществления бк, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг еженедельно в течение 8 недель (2 цикла) с последующим введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели в дозе 3,0 мг/кг, например в течение 4–12 недель, с последующим ежемесячным подкожным введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе 6,0 мг/кг.
- 20 бд. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 60–150 мг еженедельно в течение 8 недель (2 цикла) с последующим введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели в дозе 150–300 мг, например в течение 4–12 недель (1–3 цикла).
- 25 бе. Способ по варианту осуществления 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 60–150 мг еженедельно в течение 8 недель (2 цикла) с последующим введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели в дозе 150–300 мг, например в течение 4–12 недель (1–3 цикла), с дополнительным последующим
- 30 ежемесеичным подкожным введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе 300–600 мг.
7. Способ по любому из вариантов осуществления 1–бе, в котором антитело к CD38 антитело вводят подкожно субъекту в дозе 1800 мг один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в

течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения.

- 7а. Способ по любому из вариантов осуществления 1–6п, в котором антитело к CD38 вводят подкожно субъекту в дозе 1800 мг один раз в неделю.
- 5 7б. Способ по любому из вариантов осуществления 1–6п, в котором антитело к CD38 вводят подкожно субъекту в дозе 1800 мг один раз в две недели.
- 7с. Способ по любому из вариантов осуществления 1–6п, в котором антитело к CD38 вводят подкожно субъекту в дозе 1800 мг один раз в три недели.
- 7д. Способ по любому из вариантов осуществления 1–6п, в котором антитело к CD38 вводят подкожно субъекту в дозе 1800 мг один раз в четыре недели.
- 10 8. Способ по любому из вариантов осуществления 1–7д, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения вместе с гHuPH20, например около 30 000 ед. гHuPH20.
- 8а. Способ по любому из вариантов осуществления 1–7д, дополнительно
- 15 включающий введение субъекту гHuPH20 для уменьшения требуемого объема инъекции, облегчающий подкожное введение антитела к CD38.
- 8б. Способ по варианту осуществления 8а, в котором гHuPH20 вводят подкожно вместе с антителом к CD38.
- 8с. Способ по варианту осуществления 8а, в котором гHuPH20 вводят подкожно
- 20 отдельно от антитела к CD38.
- 8д. Способ по любому из вариантов осуществления 8а–8д, в котором гHuPH20 вводят подкожно в дозе 10 000–50 000 ед., такой как 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 или 50 000 ед. или любая промежуточная доза.
- 8е. Способ по любому из вариантов осуществления 8а–8д, в котором гHuPH20
- 25 вводят подкожно в дозе 30 000 ед.
- 8д. Способ по любому из вариантов осуществления 8–8е, в котором гHuPH20 и антитело к CD38 вводят вместе в одной и той же фармацевтической композиции.
9. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8д, в котором
- 30 биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит:
- (i) ВСМА-связывающий домен, содержащий переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 18, SEQ ID

NO: 19 и SEQ ID NO: 20 соответственно, и переменную область легкой цепи (VL), имеющую определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных

последовательностей с SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 23 соответственно, и

(ii) CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 и SEQ ID NO: 30 соответственно, и VL, имеющую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных

последовательностей с SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 и SEQ ID NO: 33 соответственно.

- 9a. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8d, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, который связывает BCMA, выбранный из группы, состоящей из BCMA-связывающего домена препарата для терапии рака ACTR производства компании Seattle Genetics, AFM-26, ALLO-715, аллогенного препарата для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании CRISPR Therapeutics, препарата для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Sorrento Therapeutics, препарата для CAR-T-клеточной терапии против CD19/BCMA производства компании Hrain Biotechnology, препарата для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Chineo Med (Пекин), препарата для TAC-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Triumvira Immunologics, препарата для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Shanghai Unicar-Therapy Biomed, антитела к BCMA/CD3 производства компании Regeneron, препаратов для CAR-NK-клеточной терапии производства компании NantKwest, препаратов CC-93629, CMD-505, CTX-4419, CYAD-211, HDP-101, HPN-217, P-BCMA-ALLO1, TNB-383B, bb-2121, AUTO-2, препарата для терапии с использованием химерного антигенного рецептора против BCMA производства компании Prgene, CAR-T-клеток против BCMA производства компании Shanghai Bioray Laboratory, CAR-T-клеток против BCMA производства компании CARsgen Therapeutics, препарата для CAR-T/TCR-клеточной иммунотерапии производства компании Shenzhen BinDeBio, препаратов ET-140, P-BCMA-101, REGN-5458, AMG-701, препарата

для CAR-T-клеточной терапии против ВСМА производства компании Cellular Biomedicine Group, bb-21217, BI-836909, CC-93269, Descartes-08, IM-21, JNJ-64007957, MEDI-2228 или PF-06863135.

- 9b. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8d, в котором
- 5 биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит ВСМА-связывающий домен, описанный в международной патентной публикации № WO2017/031104.
10. Способ по варианту осуществления 9, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит ВСМА-связывающий домен, содержащий VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 24, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 25; и CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 35.
- 10
11. Способ по варианту осуществления 10, в котором биспецифическое антитело
- 15 ВСМАхCD3 содержит ВСМА-связывающий домен, содержащий первую тяжелую цепь (HC1), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 26, первую легкую цепь (LC1), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 27, и CD3-связывающий домен, содержащий вторую тяжелую цепь (HC2), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 36, и вторую легкую цепь (LC2), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 37.
- 20
- 11a. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8d, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит элранатамаб (также называемый PF-06863135), тенеобио (также называемый TNB-383B),
- 25 REGN5458, REGN5459, павурутамаб (также называемый AMG-701), BI 836909, CC-93269, WVT078 или теклистамаб (также называемый JNJ-957 или JNJ-64007957).
- 11b. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8d, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит антигенсвязывающий
- 30 фрагмент, такой как фрагмент Fab, F(ab')₂, Fd или Fv.
- 11c. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8d, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 является химерным, гуманизированным или человеческим.

- 11d. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8d, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG1, IgG2, и IgG3 или IgG4.
- 11e. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8d, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG4.
- 5 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11e, в котором антитело к CD38 содержит VH, имеющую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 соответственно, и VL, имеющую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13 соответственно.
- 10 12a. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11a, в котором антитело к CD38 содержит а) VH с SEQ ID NO: 38 и VL с SEQ ID NO: 39; б) VH с SEQ ID NO: 40 и VL с SEQ ID NO: 41; в) VH с SEQ ID NO: 42 и VL с SEQ ID NO: 43 или д) VH с SEQ ID NO: 44 и VL с SEQ ID NO: 45.
- 15 13. Способ по варианту осуществления 12, в котором антитело к CD38 содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 6, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 7.
- 13a. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11a, в котором антитело к CD38 выбрано из группы, состоящей из mAb003, описанного в патенте США № 7,829,673; mAb024, описанного в патенте США № 7,829,673; MOR-202 (MOR-03087), описанного в патенте США № 8,088,896; или изатуксимаба, описанного в патенте США № 8,153,765, и даратумумаба.
- 20 13b. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11a, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.
- 25 13c. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11a, в котором антитело к CD38 является химерным, гуманизированным или человеческим.
- 13d. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11a, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1, IgG2 и IgG3 или IgG4.
- 30 13e. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11a, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.
- 13f. Способ по любому из вариантов осуществления 1–13e, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и/или антитело к CD38 содержат одну или более замен Fc, описанных в настоящем документе.

- 13g. Способ по варианту осуществления 13f, в котором Fc-замена выбрана из группы, состоящей из F234A/L235A на IgG4, L234A/L235A на IgG1, V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S на IgG2, F234A/L235A на IgG4, S228P/F234A/L235A на IgG4, N297A на всех изоформах Ig, V234A/G237A на IgG2, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-
 5 делеции/A327G/P331A/D365E/L358M на IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S на IgG2, S267E/L328F на IgG1, L234F/L235E/D265A на IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S на IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S на IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-
 10 делеции/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.
- 13h. Способ по варианту осуществления 13f, в котором замена Fc выбрана из группы, состоящей из:
- (1) F234A/L235A на IgG4;
 15 (2) L234A/L235A на IgG1;
 (3) V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S на IgG2;
 (4) F234A/L235A на IgG4;
 (5) S228P/F234A/L235A на IgG4;
 (6) N297A на всех изоформах Ig;
 20 (7) V234A/G237A на IgG2;
 (8) K214T/E233P/L234V/L235A/G236-делеция/A327G/P331A/D365E/L358M на IgG1;
 (9) H268Q/V309L/A330S/P331S на IgG2;
 (10) S267E/L328F на IgG1;
 25 (11) L234F/L235E/D265A на IgG1;
 (12) L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S на IgG1;
 (13) S228P/F234A/L235A/G237A/P238S на IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-
 делеция/G237A/P238S на IgG4;
 (14) замена S228P.
- 30 13i. Способ по любому из вариантов осуществления 1–13e, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит одну или более асимметричных замен в первом домене СН3, или во втором домене СН3, или как в первом домене СН3, так и во втором домене СН3.

- 13j. Способ по варианту осуществления 13i, в котором одна или более асимметричных замен выбраны из группы, состоящей из F450L/K409R, дикого типа/F409L_R409K, T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V, L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F и T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.
- 10 13k. Способ по любому из вариантов осуществления 1–13e, в котором биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в первой тяжелой цепи (HC1), а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 во второй тяжелой цепи (HC2), причем нумерация остатков соответствует 15 индексу ЕС.
- 13l. Способ по варианту осуществления 13k, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.
14. Способ по любому из вариантов осуществления 1–13l, в котором рак 20 представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.
- 14a. Способ по варианту осуществления 14, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, вялотекущую множественную миелому, моноклональную гаммапатию 25 неясного генеза (МГНГ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (ЛБ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей (АЛЦ), В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, острый 30 миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), злокачественную В-клеточную опухоль, хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток (ЛВК), бластную плазмцитоподобную дендритноклеточную опухоль, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной

зоны (ЛМЗ), лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), плазмоклеточный лейкоз, анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), лейкоз или лимфому.

- 5 14b. Способ по варианту осуществления 14a, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.
- 14c. Способ по варианту осуществления 14b, в котором множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.
- 10 14d. Способ по варианту осуществления 14b, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (RRMM).
- 14e. Способ по варианту осуществления 14b, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.
- 15 14f. Способ по варианту осуществления 14b, в котором субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, включающих в себя: $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$, $del17p$, $1qAmp$, $t(4;14)(P16;q32)$ и $t(14;16)(q32;q23)$, $t(4;14)(p16;q32)$ и $del17p$, $t(14;16)(q32;q23)$ и $del17p$ или $t(4;14)(P16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$ и $del17p$ или любую их комбинацию.
- 20 14g. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14f, в котором рак представляет собой множественную миелому, которая является рецидивирующей или рефрактерной к лечению.
- 25 14h. Способ по варианту осуществления 14g, в котором рак представляет собой множественную миелому, которая является рецидивирующей или рефрактерной к лечению антителом к CD38, леналидомидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элутузумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.
- 14i. Способ по любому варианту осуществления 1–14, в котором рак включает в себя ОМЛ.
- 30 14j. Способ по варианту осуществления 14i, в котором ОМЛ представляет собой ОМЛ с по меньшей мере одной генетической аномалией, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, связанный с терапией ОМЛ, недифференцированный ОМЛ, ОМЛ с минимальным созреванием, ОМЛ с созреванием, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз,

острый базофильный лейкоз, острый панмиелоз с фиброзом или миелоидную саркому.

- 14к. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором рак представляет собой любой ВСМА-экспрессирующий рак, такой как
- 5 множественная миелома, вялотекущая миелома, моноклональная гаммапатия неясного генеза (МГНГ), В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, мантийноклеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, плазмноклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей или неходжкинская
- 10 лимфома.
- 14l. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором у субъекта имеется рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, или леналидомидом, или любой их комбинацией.
- 14m. Способ по любому варианту осуществления 1–14, в котором у субъекта
- 15 наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению THALOMID[®] (талидомид), REVLIMID[®] (леналидомид), POMALYST[®] (помалидомид), VELCADE[®] (бортезомиб), NINLARO (иксазомиб), KYPROLIS[®] (карфилзомиб), FARADYK[®] (панобиностат), AREDIA[®] (памидронат), ZOMETA[®] (золедроновая кислота), DARZALEX[®] (даратумумаб), элутузумаб (Empliciti[®]),
- 20 SARCLISA[®] (изатуксимаб) или мелфаланом (Alkeran[®]).
- 14n. Способ по любому из вариантов осуществления 1–14, в котором у субъекта наблюдается рецидив при лечении DARZALEX[®] (даратумумаб).
15. Способ лечения множественной миеломы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
- 25 (1) подкожное введение субъекту 1,5 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в неделю с недели 1 по неделю 8 лечения, и 3,0 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели, и/или 6,0 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в месяц после недели 8 лечения, и
- 30 (2) подкожное введение субъекту 1800 мг антитела к CD38 один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения,

причем биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 26, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 27, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 36 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 37, и при этом антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

- 5
- 15а. Способ по п. 15, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг один раз в неделю с недели 1 по неделю 8 лечения, 3,0 мг/кг один раз в две недели с недели 9 по неделю 20 лечения и 6,0 мг/кг после этого.
- 10
16. Способ по варианту осуществления 15 или 15а, дополнительно включающий подкожное введение субъекту 0,06 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 2 лечения и 0,3 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 4 лечения перед первоначальным подкожным введением 1,5 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3.
- 15
17. Способ по варианту осуществления 15 или 15а, дополнительно включающий введение 3 мг/кг биспецифического антитела один раз в две недели в день 1 следующего запланированного 28-дневного цикла.
18. Способ по любому из вариантов осуществления 1–17, в котором субъект получил по меньшей мере одно предшествующее лечение множественной
- 20
- миеломы, причем предпочтительно у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к по меньшей мере одному предшествующему лечению, более предпочтительно предшествующее лечение включает в себя по меньшей мере одно из ингибитора протеасом (ИП) и иммуномодулирующего препарата (IMiD).
- 25
19. Способ по варианту осуществления 18, в котором у субъекта наблюдается рефрактерность или рецидив по отношению к лечению, выбранному из группы, состоящей из антитела к CD38, леналидомида, бортезомиба, помалидомида, карфилзомиба, элутузумаба, иксазомиба, изатуксимаба, мелфалана и талидомида или любой их комбинации, причем предпочтительно
- 30
- у субъекта наблюдается рефрактерность к леналидомиду.
20. Способ по любому из вариантов осуществления 1–19, дополнительно включающий проведение субъекту другого лечения, такого как помалидомид и/или дексаметазон.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором лечение приводит к активации Т-клеток, такой как увеличение по меньшей мере одного из CD25, PD-1, CD38 на Т-клетках CD4+ и CD8+.
- 5 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1–21, в котором лечение приводит к увеличению частоты по меньшей мере CD38+ CD8+ Т-клеток, CD38+ CD4+ Т-клеток и Т-регуляторных Т-клеток.
23. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором лечение приводит к повышенной активности биспецифического антитела ВСМАхCD3 по сравнению с лечением без антитела к CD38.
- 10 24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором лечение приводит к повышенной активности антитела к CD38 по сравнению с лечением без биспецифического антитела ВСМАхCD3.
25. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения при лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, с применением способа по любому из
- 15 вариантов осуществления 1–24.
26. Антитело к CD38 для применения при лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, с применением способа по любому из вариантов осуществления 1–24.
27. Комбинация биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38 для применения при лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, с
- 20 применением способа по любому из вариантов осуществления 1–24.
28. Применение биспецифического антитела ВСМАхCD3 при получении лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, с применением способа по любому из вариантов осуществления 1–24.
29. Применение антитела к CD38 при получении лекарственного препарата для
- 25 лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, с применением способа по любому из вариантов осуществления 1–24.
30. Применение комбинации биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38 при получении лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, с применением способа по любому из вариантов
- 30 осуществления 1–24.
31. Набор, содержащий биспецифическое антитело ВСМАхCD3, антитело к CD38 и инструкцию по применению антител для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, с применением способа по любому из вариантов осуществления 1–24.

[00265] Хотя изобретение описано в общих чертах, варианты осуществления изобретения будут дополнительно описаны в следующих примерах, которые не следует толковать как ограничивающие объем формулы изобретения.

5

ПРИМЕРЫ

[00266] Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описанных в настоящем документе вариантов осуществления. Целью примеров является иллюстрация, а не ограничение описанных вариантов осуществления.

10

[00267] Общие способы и материалы

[00268] Антитела и реагенты

[00269] Антитело к ВСМА/CD3 JNJ-64007957 (называемое JNJ-957) (описанное в WO2017031104A1) и даратумумаб были изготовлены компанией Janssen Pharmaceuticals. В качестве контрольных антител использовали CNT07008 (CD3xnull), BC3B4 (BCMAxnull) и 3930 (изотипический контроль IgG); все они произведены компанией Janssen Pharmaceuticals.

15

[00270] JNJ-957 (теклистамаб) содержит ВСМА-связывающее плечо ВСMB69 и CD3-связывающее плечо CD3B219, аминокислотные последовательности которых представлены в таблице 8a и таблице 8b соответственно.

20

[00271] Клетки костного мозга и мононуклеарные клетки периферической крови

[00272] Мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК), полученные от здоровых доноров и пациентов с ММ, и мононуклеарные клетки костного мозга (МНК КМ), полученные из аспириатов КМ от пациентов с ММ, выделяли путем центрифугирования в градиенте плотности с фиколлом и гипаком.

25

[00273] Анализ методом проточной цитометрии проб костного мозга и крови пациентов с ММ

[00274] Локализованные в КМ клетки ММ идентифицировали и анализировали на уровне экспрессии маркеров клеточной поверхности путем окрашивания $1,0 \times 10^6$ клеток/мл NuMax-003 (CD38) FITC (это антитело связывается с эпитопом, отличным от эпитопа, связанного даратумумабом, производства компании Janssen Pharmaceuticals), CD138 PE, CD56 PC7, CD45 Krome Orange (все производства компании Beckman Coulter), CD269 (BCMA) APC (производства компании Biolegend), CD274 (PD-L1) BV421 и CD19 APC-H7 (оба производства компании

30

Becton Dickinson). Подмножества иммунных клеток КМ или ПК были идентифицированы и проанализированы на предмет уровней экспрессии маркеров клеточной поверхности путем окрашивания $1,0 \times 10^6$ клеток/мл с помощью CD45 Krome Orange, CD56 PC7 (оба — Beckman Coulter), CD14 APC-H7, CD19 APC-H7, CD3 V450, CD4 APC-H7 или PE, CD8 FITC, CD45-RA APC, CD127 PE.Cy7, CD62L PE, CD274 (PD-1) BV421, CD16 APC, HLA-DR APC-H7 (все — Becton Dickinson) и CD25 PE (Dako) или с CD4 BUV395 (BD Biosciences), CD8 BUV737 (BD Biosciences), PD-1 BV421 (BD Biosciences), TIM-3 BV650 (BD Biosciences), CD3 BV711 (BD Biosciences), CD45RO BV786 (BD Biosciences), CD38 Humab-003-FITC (Janssen), CD45RA PerCP-Cy5.5 (BD Biosciences), HLA-DR PE (BD Biosciences), LAG-3 PE-eF610 (ThermoFisher), CD25 PE-Cy7 (BD Biosciences), CCR7 AF647 (BD Biosciences), CD127 APC-eF780 (ThermoFisher). Все пробы КМ анализировали в течение 24 часов с момента сбора пробы.

[00275] Проточную цитометрию выполняли с применением анализатора LSRFORTESSA с 7 лазерами (производства компании Becton Dickinson). Меченные флуоресцентным красителем гранулы (гранулы CS&T, Becton Dickinson) ежедневно применяли для мониторинга эффективности проточного цитометра и контроля оптического пути и скорости потока. Эта процедура позволяет получать управляемые стандартизированные результаты, а также определять долговременные смещения и случайные изменения в проточном цитометре. Никаких изменений, которые могли бы повлиять на результаты, не наблюдалось. Для определения наложения спектров применяли компенсирующие гранулы, компенсацию автоматически рассчитывали с помощью программного обеспечения Diva. Данные проточной цитометрии анализировали с применением программного обеспечения FACS Diva.

[00276] Анализ лизиса на основании биолюминесцентной визуализации (БЛВ) с использованием LUC-трансдуцированных клеточных линий ММ

[00277] LUC-трансдуцированные клеточные линии ММ культивировали в присутствии или в отсутствие объединенных стромальных клеток КМ (СККМ), полученных от пациента с впервые выявленной ММ ($n = 12$), в течение 16 часов перед инкубацией с эффекторными клетками (свежевыделенными МНК ПК от здоровых доноров), при соотношении эффектора и мишени 9:1, и серийными разведениями JNJ-957 (0,00256–4,0 мкг/мл) или контрольными антителами в 96-луночных планшетах с плоским дном (производства компании Greiner-Bio-One) в

течение 48 часов. Затем определяли выживаемость LUC⁺-клеток ММ с помощью БЛВ через 10 минут после добавления субстрата люциферина (150 мкг/мл, производства компании Promega). Лизис клеток ММ определяли с помощью следующей формулы: % лизиса = 1 – (средний сигнал БЛВ в присутствии эффекторных клеток и JNJ-957 / средний сигнал БЛВ в присутствии эффекторных клеток в необработанных лунках) x 100%.

[00278] Для оценки влияния предварительной обработки PB MNC in vivo посредством монотерапии даратумумабом на эффективность JNJ-957, LUC-трансдуцированную линию клеток ММ 4 также культивировали совместно с PB MNC, полученными от пациентов с ММ до начала монотерапии даратумумабом и во время наилучшего ответа на монотерапию даратумумабом (соотношение эффекторы/мишени составляет 9 : 1). Анализ БЛВ проводили так, как описано выше.

[00279] Цитогенетический анализ

[00280] Цитогенетические аномалии в очищенных клетках ММ оценивали по флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) и чипу однонуклеотидного полиморфизма (SNP). Заболевание высокого риска определялось наличием аномалий del(17p), del(1p), ampl(1q), t(4;14) или t(14;16)².

[00281] Анализ растворимого ВСМА

[00282] Растворимый ВСМА (sBCMA) измеряли в надосадочной жидкости клеточных культур с помощью 96-луночных планшетов MSD GOLD™ Small Spot Streptavidin SECTOR (производства компании Meso Scale Diagnostics) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем.

[00283] Мультиплексный анализ цитокинов

[00284] Цитокины [интерферон-гамма (ИФН-γ), интерлейкин (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-10 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α)] в надосадочной жидкости клеточных культур анализировали с применением набора V-Plex proinflammatory Panel 1 Human Kit (Meso Scale Diagnostics) в соответствии с протоколом производителя.

[00285] Статистика

[00286] Сравнение между переменными проводили с применением двухстороннего (парного) *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна — Уитни или знакового рангового критерия с сопряженными парами Уилкоксона, в случае если данные не соответствуют нормальному распределению. Корреляции между

переменными осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали p -значения ниже 0,05. В случае комбинаторного лечения JNJ-957 и даратумумабом рассчитывали ожидаемые значения лизиса для проверки нулевой гипотезы о наличии только кумулятивного эффекта между JNJ-957 и даратумумабом, применяя следующую формулу: % ожидаемого лизиса = (% лизиса с JNJ-957 + % лизиса с даратумумабом) – (% лизиса с JNJ-957 × % лизиса с даратумумабом), как описано ранее. Нулевую гипотезу о «кумулятивных эффектах» отклоняли, если наблюдаемые значения были значительно выше ($P < 0,05$), чем ожидаемые значения.

10 **[00287]** Пример 1. Исследование фазы 1 теклистамаба (JNJ-957), вводимого в комбинации с подкожным введением даратумумаба при рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломе (RRMM)

15 **[00288]** Было проведено открытое многоцентровое многокогортное исследование фазы 1b теклистамаба в комбинации с подкожными (п/к) схемами дозирования даратумумаба, вводимого взрослым субъектам с множественной миеломой. Две комбинации лечения также включали в себя помалидомид (и сопутствующий дексаметазон в течение по меньшей мере начальных циклов). В комбинациях лечения, содержащих помалидомид, введение дексаметазона требовалось в течение первых 3 полных циклов, включающих в себя иммуномодулирующий препарат (IMiD), для усиления IMiD-опосредованного антимиеломного действия и в качестве премедикации для даратумумаба и теклистамаба. Общая цель исследования заключалась в том, чтобы оценить безопасность даратумумаба в комбинации с теклистамабом, с помалидомидом или без него (и сопутствующим введением дексаметазона по меньшей мере в начальных циклах), а также оценить 25 предварительную противоопухолевую активность. Безопасность отслеживала группа оценки исследования (SET).

[00289] Цели и конечные точки

30 **[00290]** Таблица 10. Цели и конечные точки исследования фазы 1 теклистамаба (JNJ-957), вводимого в комбинации с подкожным введением даратумумаба для лечения RRMM

Цели	Конечные точки
Первичные	
Часть 1. Идентифицировать RP2D для каждой комбинации лечения	Частота и выраженность ограничивающей дозу токсичности

Цели	Конечные точки
Часть 2. Определить характеристики безопасности каждой RP2D для выбранной (-ых) комбинации (-ий) лечения	Частота и степень тяжести нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений
Вторичные	
<ul style="list-style-type: none"> Определить особенности фармакокинетики и фармакодинамики каждого исследуемого лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Концентрации в сыворотке и фармакодинамические маркеры
<ul style="list-style-type: none"> Оценить иммуногенность каждого исследуемого лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Наличие антител против лекарственных средств
<ul style="list-style-type: none"> Оценить противоопухолевую активность каждой комбинации лечения 	<ul style="list-style-type: none"> ORR Частота клинической эффективности (MR или лучше) Длительность и время до ответа
Поисковые	
<ul style="list-style-type: none"> Изучить взаимосвязи между фармакокинетикой, фармакодинамикой, профилем нежелательных явлений и клинической активностью Исследовать прогностические биомаркеры ответа или резистентности Исследовать иммуномодулирующую активность каждой комбинации лечения Оценить частоту MRD-отрицательного статуса Оценить PFS Оценить соотношение уровень воздействия — ответ 	

Сокращения: MR — минимальный ответ; MRD — минимальное остаточное заболевание. ORR — общая частота ответа; PFS — выживаемость без прогрессирования; RP2D — рекомендованная доза для фазы 2.

5 [00291] Дизайн исследования

[00292] Исследование проводили в 2 частях:

- часть 1: повышение дозы для определения RP2D для каждой комбинации лечения;
- часть 2: фаза терапии достигнутой дозой при RP2D для выбранной (-ых) комбинации (-ий) лечения.

10

[00293] Схематический обзор части 1 и части 2 представлен на Фиг. 1. Были изучены следующие комбинации лечения:

- п/к даратумумаб и в/в теклистамаб;
- п/к даратумумаб и п/к теклистамаб;
- п/к даратумумаб, п/к теклистамаб и помалидомид.

15

[00294] Часть 1 (часть с повышением дозы)

[00295] В части 1 (части с повышением дозы) все субъекты получали даратумумаб в утвержденной дозе при множественной миеломе. Субъекты,

получавшие помалидомид, получали его в утвержденной дозе или в более низкой модифицированной дозе в зависимости от обстоятельств. Для исходной когорты субъектов, получавших лечение в исследовании (в котором оценивали лечебную дозу 270 мкг/кг в/в теклистамаба), повышение дозы биспецифического антитела следовало схеме дозирования А, в которой повышение дозы начиналось в день 9 цикла 1. Для этой когорты использовали схему дозирования с повышением дозы (т. е. доза, количество повышающих доз и количество дней между повышающими дозами) и лечебную дозу, связанные с уровнем лечебной дозы ниже той, которая была в последний раз разрешена для соответствующего пути введения в продолжающихся исследованиях монотерапии (например, лечебные дозы 270 мкг/кг в/в теклистамаба). Основываясь на появляющихся данных, SET одобрила реализацию схемы дозирования В, в которой повышение дозы начинается в день 2 цикла 1. Для последующих когорт SET должна была определять схему дозирования с повышением дозы и лечебную дозу на основе статистической модели с применением всех доступных данных по безопасности, фармакокинетике и фармакодинамике для выявления безопасных и переносимых RP2D. Повышающие и лечебные дозы, рассмотренные в этом исследовании, не должны были превышать те, которые ранее были подтверждены SET в исследованиях монотерапии теклистамабом. Соответствующую лечебную дозу планировалось вводить еженедельно в 28-дневных циклах после повышающей (-их) дозы (доз); однако в когортах также исследовали другие схемы, включая введение один раз в две недели. По меньшей мере 30 субъектов подлежали оценке в части 1. Общее число включенных в исследование субъектов зависело от числа исследованных уровней доз, исследованных для идентификации RP2D, и числа субъектов, включенных для получения каждого уровня дозы.

[00296] Часть 2 (фаза терапии достигнутой дозой)

[00297] RP2D для каждой комбинации лечения, выбранной для дальнейшего исследования в части 2 (NCT04108195CTX), должны были основываться на дозе, рекомендованной BLRM (моделью байесовской логистической регрессии) на основе результатов из части 1. Кроме того, SET рассматривала все доступные данные по безопасности, фармакокинетике, фармакодинамике и эффективности для каждой комбинации лечения в части 1, прежде чем определять RP2D для этой комбинации лечения в части 2, если применимо. SET может выбрать 1 или более RP2D для каждой комбинации лечения. Приблизительно до 40 субъектов

подлежали оценке для каждой RP2D для каждой комбинации лечения, выбранной для исследования в части 2.

[00298] Популяция субъектов

[00299] Исследование проводили с участием субъектов в возрасте ≥ 18 лет с множественной миеломой, которые получили по меньшей мере 3 предшествующих линии терапии, включая ингибитор протеасом (ИП) и IMiD, или имели заболевание с двойной рефрактерностью к ИП и IMiD. Были исключены субъекты, получавшие анти-CD38-терапию в течение ≤ 90 дней. Для субъектов, которые должны были быть включены в группу лечебной комбинации, включавшей в себя помалидомид, предшествующая терапия IMiD должна была включать в себя леналидомид.

[00300] Критерии включения и исключения для регистрации в исследовании субъектов описаны ниже. Были выполнены все критерии включения на момент проведения скрининга и перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

[00301] Критерии включения

[00302] Каждый субъект должен был удовлетворять всем из перечисленных ниже критериев для включения в исследование:

1. Возраст ≥ 18 лет.
2. Задokumentированный исходный диагноз множественной миеломы в соответствии с диагностическими критериями IMWG.
3. Соответствие одному из следующих пунктов:
 - получал по меньшей мере 3 предшествующие линии терапии (см. определение ниже), включая ИП (≥ 2 цикла или 2 месяца лечения) и IMiD (≥ 2 цикла или 2 месяца лечения) в любом порядке во время лечения (за исключением субъектов, которые прекратили любой из этих вариантов лечения из-за тяжелой аллергической реакции в течение первых 2 циклов/месяцев);
 - прошел по меньшей мере 1 полный цикл лечения для каждой линии терапии, если прогрессирующее заболевание не являлось лучшим ответом на линию терапии;
 - для предшествующих линий терапии, которые не включали в себя ИП и/или IMiD, чтобы соответствовать критериям по меньшей мере предшествующих линий терапии, субъект должен был

пройти по меньшей мере 1 полный цикл или месяц лечения, если прогрессирование заболевания не являлось лучшим ответом на линию терапии или если субъект не прекратил лечение из-за нежелательной реакции; или

- 5
- заболевание, которое демонстрирует двойную рефрактерность к ИП и IMiD. Для субъектов, которые получали более 1 типа ИП, заболевание должно было быть рефрактерным к последнему получаемому варианту лечения. Аналогичным образом, для тех, кто получал более 1 типа IMiD, заболевание должно было быть рефрактерным к последнему
- 10
- получаемому варианту лечения.

ПРИМЕЧАНИЕ. Субъект должен был иметь документально подтвержденные доказательства прогрессирования заболевания, основанные на определении исследователем ответа по критериям IMWG 2016 в соответствии с определениями Kumar et al. 2016 (Lancet Oncol.

- 15
- 2016;17(8):e328-346) через или в течение 12 месяцев после их последней линии терапии. Подтверждение может быть получено в результате централизованного или местного тестирования. Кроме того, для участия подходят субъекты с документально подтвержденными доказательствами прогрессирования заболевания (как описано выше) в течение предыдущих 6
- 20
- месяцев и демонстрирующие рефрактерность или не отвечающие на их последнюю линию терапии после этого.

ПРИМЕЧАНИЕ. Для субъектов, которые должны быть включены в группу лечебной комбинации, включавшей в себя помалидомид, предшествующая терапия IMiD должна была включать в себя леналидомид.

- 25
4. Поддающееся измерению заболевание на момент скрининга, определяемое как любое из следующих состояний:

- уровень моноклонального белка (М-белка) в сыворотке $\geq 1,0$ г/дл (при миеломе без IgG уровень М-белка $\geq 0,5$ г/дл); или
 - уровень М-белка в моче ≥ 200 мг/24 ч; или
 - множественная миелома легких цепей: концентрация свободных легких цепей Ig в сыворотке (FLC) ≥ 10 мг/дл и ненормальное соотношение FLC Ig каппа и лямбда.
- 30

5. Оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 0 или 1 при скрининге и в день 1 цикла 1 до введения дозы.

6. Клинические лабораторные показатели, соответствующие следующим критериям до введения даратумумаба в день 1 цикла 1:

5 [00303] Таблица 11. Критерии клинических лабораторных показателей

Гематология	
Гемоглобин	$\geq 8,0$ г/дл (≥ 5 ммоль/л) (без переливания эритроцитов в предыдущие 7 дней; было разрешено применение рекомбинантного эритропоэтина человека)
Тромбоциты	$\geq 50 \times 10^9$ /л (без поддержки путем переливания в течение предыдущих 7 дней)
Абсолютное количество нейтрофилов (ANC)	$\geq 1,0 \times 10^9$ /л (предварительная поддержка фактора роста допускается, но не должно быть поддержки в течение 7 дней для G-CSF или GM-CSF или 14 дней для пегилированного-G-CSF)
Химический состав	
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$
Клиренс креатинина	≥ 30 мл/мин/1,73 м ² на основании расчета формулы модифицированной диеты при заболевании почек
Общий билирубин	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$; за исключением субъектов с врожденной билирубинемией, такой как синдром Жильбера (в этом случае требовался прямой билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$)
Сывороточный кальций с коррекцией на альбумин	≤ 14 мг/дл ($\leq 3,5$ ммоль/л) или свободный ионизированный кальций $< 6,5$ мг/дл ($< 1,6$ ммоль/л)

Сокращения: G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ULN — верхняя граница нормы; RBC — эритроцит

7. Женщины с репродуктивным потенциалом должны иметь отрицательный результат высокочувствительного теста на беременность, основанного на исследовании уровня β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) (< 5 МЕ/мл) при скрининге и отрицательный анализ мочи или сыворотки крови на беременность в течение 24 часов до первой дозы исследуемого препарата, и должны согласиться на дальнейшие анализы сыворотки крови или мочи на беременность во время исследования.

8. Женщины должны соответствовать одному из следующих пунктов:

а. не обладать репродуктивным потенциалом;

- b. обладать репродуктивным потенциалом и
- практиковать полное воздержание;
 - или иметь единственного партнера, которому была проведена вазэктомия;
- 5 – или практиковать по меньшей мере 1 высокоэффективный независимый от пользователя способ контрацепции (например, внутриматочную спираль (ВМС), внутриматочную гормональную систему (ВГС), двустороннее лигирование/окклюзию маточных труб или имплантируемую гормональную систему контрацепции,
- 10 содержащую только прогестаген, связанную с ингибированием овуляции). Если применяется гормональная контрацепция (например, пероральный эстроген/прогестин), также необходимо применять мужской или женский презерватив со спермицидом или без него (например, спермицидной пеной / гелем / пленкой / кремом /
- 15 суппозиторием).
- Для субъектов, получающих помалидомид, женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать 2 способа надежной контрацепции одновременно во время приема исследуемого препарата и в течение 100 дней после приема последней дозы исследуемого препарата: одну из
- 20 указанных эффективную форму контрацепции (лигирование маточных труб, внутриматочная спираль, гормональные средства [пероральные, инъекционные, трансдермальные пластыри, вагинальные кольца или имплантаты] или
- 25 вазэктомия партнера) и 1 дополнительный эффективный способ контрацепции (мужской латексный или синтетический презерватив, диафрагма или шейный колпачок).
- Для субъектов, не получающих помалидомид, женщины детородного возраста, применяющие оральные
- 30 контрацептивы, должны применять дополнительный способ контрацепции.

Субъект должен согласиться продолжать использовать вышеуказанные методы контрацепции во время приема исследуемого препарата и до 100 дней после последней дозы. Женщины с репродуктивным потенциалом

должны согласиться на прохождение тестов на беременность (сыворотка или моча) в течение 100 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

5 Примечание. Если женщина приобретает репродуктивный потенциал после начала исследования, она должна соблюдать пункт (b), как описано выше. Женщина, применяющая оральные контрацептивы, должна применять дополнительный способ контрацепции в дополнение к перечисленным выше требованиям.

9. Мужчины должны использовать презерватив (со спермицидной пеной / гелем / пленкой / кремом / суппозиторием или без них) при занятии любой
10 деятельностью, которая позволяет передавать эякулят другому лицу, во время исследования и в течение 100 дней после последней дозы исследуемого препарата. Его партнерша, если она обладает репродуктивным потенциалом, также должна практиковать высокоэффективный способ контрацепции (например, внутриматочную спираль (ВМС), внутриматочную гормональную систему (ВГС),
15 комбинированную (содержащую эстроген и прогестаген) гормональную контрацепцию, связанную с ингибированием овуляции и т. д.).

Если субъект-мужчина прошел вазэктомию, он по-прежнему должен использовать презерватив (со спермицидом или без него), но его партнерша не обязана применять контрацепцию.

20 10. Женщина должна отказаться от донорства яйцеклеток (ооцитов) или заморозить их для дальнейшего применения в целях вспомогательной репродукции во время исследования и в течение по меньшей мере 100 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

25 11. Мужчины должны согласиться не выступать донором спермы для искусственного оплодотворения во время исследования и в течение по меньшей мере 100 дней после получения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

30 12. Необходимо подписать форму информированного согласия (ICF), в которой указано, что он или она понимает цели и процедуры, которые требуются для исследования, и добровольно участвует в исследовании. Согласие необходимо получить до начала любых исследований или процедур, связанных с исследованием, которые не являются частью стандартного лечения заболевания субъекта.

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

Примечание. Одиночная линия терапии может состоять из 1 или более агентов и может включать в себя индукцию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и поддерживающую терапию. Радиотерапия, бисфосфонат или однократный короткий курс стероидов (т. е. меньший или равный эквиваленту дексаметазона 40 мг/сутки в течение 4 дней) не будут рассматриваться в качестве предшествующих линий терапии.

[00304] Критерии исключения

10 **[00305]** Любой потенциальный субъект, удовлетворяющий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования:

1. Лечение в течение предшествующих 90 дней анти-CD38-терапией (например, даратумумабом) или прекращение предшествующей анти-CD38-терапии в любое время из-за нежелательного явления, связанного с анти-CD38-терапией.

2. Предшествующая противоопухолевая терапия перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства:

- таргетная терапия, эпигенетическая терапия или лечение экспериментальным лекарственным средством или инвазивным медицинским устройством в пределах 21 дня или по меньшей мере 5 периодов полувыведения в зависимости от того, какой период является более коротким;
- лечение моноклональными антителами в пределах 21 дня (анти-CD38-терапия не может применяться в течение предшествующих 90 дней);
- цитотоксическая терапия в пределах 21 дня;
- терапия ИП в пределах 14 дней;
- терапия IMiD в пределах 7 дней;
- радиотерапия в пределах 21 дня. Однако если радиационный портал покрывал $\leq 5\%$ резерва костного мозга, субъект соответствовал критериям независимо от даты окончания радиотерапии;
- генно-модифицированная адоптивная клеточная терапия (например, модифицированные химерным антигенным рецептором Т-клетки, НК-клетки) в пределах 90 дней.

3. Накопленная доза кортикостероидов, эквивалентная ≥ 140 мг преднизолона, в пределах 14-дневного периода до первой дозы исследуемых лекарственных средств.
4. Живая ослабленная вакцина в течение 4 недель до первой дозы исследуемого лекарственного средства, если она не одобрена спонсором.
5. Токсичность от предыдущей противоопухолевой терапии, которая не разрешилась до исходного уровня или до степени ≤ 1 (за исключением алопеции [любой степени] или периферической нейропатии степени ≤ 3).
6. Трансплантация стволовых клеток:
 - 10 • субъекты, проходившие аллогенную трансплантацию, должны были отказаться от всех иммуносупрессивных препаратов в течение ≥ 42 дней без признаков реакции «трансплантат против хозяина»;
 - аутологичная трансплантация стволовых клеток за ≤ 12 недель до первой дозы исследуемого лекарственного средства.
- 15 7. Активное поражение центральной нервной системы или клинические признаки поражения мозговых оболочек множественной миеломой. При подозрении на любое из них требуется магнитно-резонансная томография (МРТ) всего мозга и поясничная цитология.
8. Активный плазмоклеточный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, синдром POEMS (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-белок и изменения кожи) или первичный амилоидный амилоидоз легких цепей.
- 20 9. Подтвержденная серопозитивность к вирусу иммунодефицита человека.
10. Серопозитивность к гепатиту В (определяется положительным тестом на поверхностный антиген гепатита В [HBsAg]). Субъекты с разрешенной инфекцией (т. е. субъекты с отрицательным HBsAg и антителами к общему коровому антигену вируса гепатита В [Anti-HBc] с наличием или без наличия поверхностных антител к вирусу гепатита В [Anti-HBs]) должны пройти скрининг с использованием измерения уровней ДНК ВГВ с применением полимерной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.
- 25 30 Продемонстрировавшие ПЦР-положительный результат будут исключены. ИСКЛЮЧЕНИЕ: субъектам с серологическими данными, указывающими на вакцинацию против ВГВ (анти-HBs-положительный результат в качестве единственного серологического маркера), И подтвержденной

предшествующей вакцинацией против ВГВ в анамнезе не требуется проходить тестирование на ДНК ВГВ с помощью ПЦР.

11. Активная инфекция гепатита С, определяемая положительным тестом на РНК вируса гепатита С (ВГС). Субъекты, ранее имевшие положительный результат на антитела к вирусу гепатита С, должны пройти тестирование на РНК ВГС.
12. Любое из нижеперечисленного:
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) < 50% от прогнозируемого нормального значения. ПРИМЕЧАНИЕ. Требуется исследование FEV1 для субъектов с подозрением на ХОБЛ, и субъекты с FEV1 < 50% от прогнозируемого нормального значения должны быть исключены.
 - Умеренная или тяжелая персистирующая астма в течение последних 2 лет или неконтролируемая астма любой классификации.
- ПРИМЕЧАНИЕ: субъекты с текущей управляемой периодической астмой или управляемой стойкой астмой легкой степени допускаются к участию в исследовании.
13. Аллергии, гиперчувствительность или непереносимость исследуемого препарата или его эксципиентов (см. брошюру исследователя и инструкцию по применению лекарственного препарата).
14. Любое серьезное основное медицинское состояние, например:
- наличие подтвержденной серьезной активной вирусной, бактериальной или неконтролируемой системной грибковой инфекции;
 - активное аутоиммунное заболевание, требующее системной иммуносупрессивной терапии в течение 6 месяцев до начала исследуемого лечения. ИСКЛЮЧЕНИЕ: участники с витилиго, диабетом I типа и предшествующим аутоиммунным тиреоидитом, который в настоящее время является эутиреоидным на основании клинических симптомов и лабораторных исследований, соответствуют критериям участия независимо от того, когда эти состояния были диагностированы;
 - инвалидизирующие психические расстройства (например, злоупотребление алкоголем или наркотиками), тяжелая деменция или измененное психическое состояние;

- любая другая проблема, которая ухудшит способность субъекта получать, воспринимать или переносить запланированное лечение в исследовательском центре, понимать информированное согласие или любое условие, участие в котором, по мнению исследователя, не отвечало бы интересам субъекта (например, поставит под угрозу благополучие) или которое может предотвратить, ограничить или запутать оценки, указанные в протоколе.
- 5
15. Следующие сердечные заболевания:
- хроническая сердечная недостаточность стадии III или IV согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов;
 - инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в пределах ≤ 6 месяцев до включения в исследование;
 - в анамнезе клинически значимая желудочковая аритмия или необъяснимый обморок, не считающийся вазовагальным по своей природе или связанный с обезвоживанием;
 - в анамнезе тяжелая неишемическая кардиомиопатия;
 - скрининговая электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, средний интервал QT, скорректированный относительно исходных показателей по формуле Фридеричиа (QTc), > 470 мс.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
16. Беременность, грудное вскармливание либо планирование беременности во время участия в данном исследовании или в пределах 100 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
17. Планирование мужчиной зачатия ребенка во время участия в этом исследовании или в пределах 100 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
18. Обширная хирургическая операция не позднее 2 недель перед первой дозой, не полное восстановление после операции или хирургическая операция, запланированная на время, когда ожидается лечение субъекта в рамках исследования.
- Примечание. К участию допускаются субъекты с запланированными хирургическими вмешательствами, которые проводятся под местной анестезией.

Любой потенциальный субъект, удовлетворяющий любому из следующих критериев, будет исключен из участия в приеме лечебной комбинации, содержащей помалидомид:

19. У субъекта ранее наблюдалось нежелательное явление, связанное с помалидомидом, которое требовало прекращения лечения.

ПРИМЕЧАНИЕ. Исследователи должны убедиться в том, что все критерии включения в исследование были соблюдены при скрининге и до введения первой дозы исследуемого препарата. При таком изменении клинического статуса субъекта (включая любые имеющиеся результаты лабораторных исследований или получение дополнительной медицинской документации) после проведения скрининга, но перед первой дозой исследуемого вмешательства, что субъект более не соответствует всем критериям участия, при необходимости возможно проведение поддерживающего лечения в соответствии с локальными стандартами лечения, чтобы дать возможность добиться соответствия критериям участия и однократно повторить лабораторный (-ые) анализ (-ы), чтобы определить, подходит ли субъект для участия в исследовании. Если после дополнительной оценки было установлено, что критерии включения/исключения не соблюдены, то субъект должен быть исключен из участия в исследовании.

[00306] Исследуемое лечение

[00307] Лечение при исследовании проводили 28-дневными циклами.

Даратумумаб вводили всем субъектам посредством п/к инъекции в дозе 1800 мг следующим образом: еженедельно в циклах 1–2, каждые 2 недели (1 p/2 нед) в циклах 3, 6 и каждые 4 недели после этого. Следует обратить внимание на то, что для уменьшения требуемого объема инъекции применяли рекомбинантную человеческую гиалуронидазу PH20 (rHuPH20), что облегчало п/к введение даратумумаба.

[00308] Даратумумаб п/к (Dara) вводили в комбинации с разными уровнями доз теклистамаба (Тес), включая Dara 1800 мг + Тес 270 мкг/кг в/в еженедельно; Dara 1800 мг + Тес 1500 мкг/кг п/к еженедельно; Dara 1800 мг + Тес 3000 мкг/кг п/к еженедельно; Dara 1800 мг + Тес 300 мг п/к один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 3 (Тес 150 мг п/к еженедельно в циклах 1–2); Dara 1800 мг + Тес 3000 мкг/кг п/к один раз в две недели; Dara 1800 мг + Тес 6000 мкг/кг (Тес еженедельно в циклах 1 и 2, один раз в две недели в циклах 3–6 и один раз в четыре недели в

цикле 7 и последующих циклах); Dara 1800 мг + Tec 100 мг еженедельно в циклах 1–2, Tec 200 мг один раз в две недели в циклах 3–7 и Tec 200 мг один раз в четыре недели в цикле 7 и последующих циклах (субъект должен иметь массу тела ≤ 60 кг) и Dara 1800 мг + Tec 150 мг еженедельно в циклах 1–2, Tec 300 мг один раз в две недели в циклах 3–7 и Tec 300 мг один раз в четыре недели в цикле 7 и последующих циклах (субъект должен иметь массу тела > 60 кг). Некоторые субъекты в когорте Dara 1800 мг + Tec 1500 мкг/кг п/к еженедельно были переведены на Tec 3000 мкг/кг один раз в две недели п/к после дня 1 цикла 3. За исключением когорты 270 мкг/кг теклистамаба в/в еженедельно, в которой повышение дозы началось в день 9 цикла 1, повышающие дозы теклистамаба начинались в день 2 цикла 1. Если даратумумаб и теклистамаб вводили в один день, то сначала вводили даратумумаб. Повышающую дозу 1 теклистамаба вводили по меньшей мере через 20 часов после п/к введения даратумумаба. Последующую (-ие) повышающую (-ие) дозу (-ы), если применимо, и первую лечебную дозу теклистамаба вводили приблизительно через 3 часа после п/к введения даратумумаба. Последующие лечебные дозы теклистамаба вводили приблизительно через 1 час после п/к введения даратумумаба (если оба исследуемых лекарственных средства вводили в один день).

[00309] В случае вариантов лечения, включающих комбинацию даратумумаба п/к, теклистамаба п/к и помалидомида, субъекты принимали 4 мг помалидомида перорально один раз в сутки самостоятельно. Помалидомид можно принимать до или после приема исследуемых лекарственных средств в лечебной комбинации. Чтобы свести к минимуму вероятность повышенного риска синдрома высвобождения цитокинов (CRS) при одновременном введении биспецифического антитела и помалидомида, для исходной когорты субъектов должны были использовать схему отсроченного дозирования помалидомида. Если SET считала это целесообразным, для помалидомида для последующих когорт могла применяться уменьшенная начальная доза или более поздняя дата начала (например, начало дня 1 цикла 2) на основании обзора данных по безопасности для схемы. Дексаметазон подлежит введению одновременно с первыми 3 полными циклами, содержащими IMiD. В течение первой недели цикла 1 дексаметазон в дозе 20 мг вводили в день 1 цикла 1 до п/к введения даратумумаба и вводили 2 дополнительные дозы дексаметазона в дозе 16 мг, по 1 до повышающей дозы 1 и повышающей дозы 2 биспецифического антитела. В течение оставшейся части

цикла 1 и последующих требуемых циклов дексаметазон вводили в дозе 40 мг (перорально или в/в) еженедельно (за исключением субъектов в возрасте > 75 лет или с индексом массы тела [ИМТ] < 18,5, которые должны были получать 20 мг дексаметазона только до п/к введения даратумумаба). Дексаметазон вводят
5 приблизительно за 1–3 часа до п/к введения даратумумаба (или биспецифического антитела в дни, когда даратумумаб п/к не вводят). После требуемых циклов дексаметазона, указанных выше, продолжение введения и схема введения дексаметазона для усиления антимиеломного действия, вызванного IMiD, должны
10 были основываться на клинической оценке исследователя. Если помалидомид был окончательно отменен из-за токсичности или непереносимости, то высокая доза дексаметазона также может быть отменена на основании клинической оценки исследователя.

[00310] Чтобы свести к минимуму вероятность повышенного риска синдрома высвобождения цитокинов (CRS) при одновременном введении биспецифического
15 антитела и помалидомида, исходная когорта субъектов получала отсроченную схему введения помалидомида (C2D1 (цикл 2, день 1) или C1D15 (цикл 1, день 15)). Первого субъекта в каждой когорте в части 1 наблюдали в течение по меньшей мере 36 часов после первого введения теклистамаба или до лечения последующих субъектов лечебной дозой.

[00311] Лечение также включает в себя требуемое и необязательное введение препаратов до и после лечения, связанного с п/к введением даратумумаба и помалидомида. Необходимыми и необязательными препаратами для введения до и
20 после лечения даратумумабом могут быть 2-недельный курс глюкокортикоидов с постепенным уменьшением дозы. Это может быть, например, требуемое в/в или пероральное введение глюкокортикоида (например, метилпреднизолона от 20 до
25 100 мг, дексаметазона от 4 до 12 мг) до и после введения даратумумаба для субъектов, не получающих помалидомид; требуемое внутривенное или пероральное введение антигистаминного препарата (например, дифенгидрамина от
30 25 до 50 мг или его эквивалента) или жаропонижающего средства (ацетаминофена от 650 до 1000 мг) перед введением даратумумаба всем субъектам и необязательное в/в или пероральное введение глюкокортикоида (метилпреднизолона 60 мг (или дексаметазона 12 мг) или пероральное введение ингибитора лейкотриена (например, монтелукаста 10 мг) перед введением даратумумаба всем субъектам. В/в или пероральное введение глюкокортикоидов

(например, дексаметазона от 8 до 16 мг), антигистаминных препаратов (например, димедрола от 25 до 50 мг или эквивалента) или жаропонижающих средств (ацетаминофена от 650 до 1000 мг) также может потребоваться в качестве предварительных вариантов лечения для теклистамаба, например, перед всеми

5 повышающими дозами и первой лечебной дозой, или для субъектов, у которых наблюдается $CRS/IRR \geq 2$ степени, для следующих 2 последующих доз теклистамаба.

[00312] Для субъектов в любой комбинации лечения с более высоким риском респираторных осложнений (например, субъекты с легкой астмой или субъекты с

10 ХОБЛ с $FEV1 < 80\%$ при скрининге или с развитием $FEV1 < 80\%$ во время исследования без какого-либо анамнеза) следует рассмотреть следующие постинъекционные лекарственные средства: антигистаминные препараты, агонисты $\beta 2$ -адренергических рецепторов короткого действия, такие как сальбутамол, контрольные препараты для лечения заболеваний легких (например,

15 ингаляционные кортикостероиды \pm агонисты $\beta 2$ -адренергических рецепторов длительного действия для субъектов с астмой; бронходилататоры длительного действия, такие как тиотропий или сальметерол \pm ингаляционные кортикостероиды для субъектов с ХОБЛ).

[00313] Предусмотренные исследованием оценки

[00314] Должны были проводиться измерения безопасности, фармакокинетики, иммуногенности, биомаркеров, эффективности и другие измерения.

[00315] Безопасность должны были оценивать, например, с помощью физических обследований (включая неврологическую оценку), показателя общего состояния по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG), клинических

25 лабораторных анализов, основных показателей жизнедеятельности, мониторинга нежелательных явлений и приема сопутствующих лекарств. Все неблагоприятные явления и ситуации, требующие специальной отчетности, серьезные или несерьезные, будут регистрироваться с момента получения подписанной и датированной ICF и до 100 дней после приема последней дозы исследуемого

30 препарата или до начала последующей системной противоопухолевой терапии, если это произойдет раньше, и могут включать в себя контакт для последующего контроля безопасности. Нежелательные явления (НЯ) оцениваются с помощью NCI-CTCAE v5.0 за исключением синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными

клетками (ICANS), которые были классифицированы в соответствии с рекомендациями Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT). Следует следить за событиями CRS (любой степени) до восстановления или до тех пор, пока не будет наблюдаться дальнейшее улучшение.

5 **[00316]** Образцы крови и сыворотки или плазмы собирали для оценок фармакокинетики и иммуногенности (например, антитела к даратумумабу, гHuPH20 или теклистамабу). Выбор схемы дозирования (уровень дозы и частота) для фазы терапии достигнутой дозой определяли на основании информации о фармакокинетики и фармакодинамике, полученной при повышении дозы. Образец
10 для анализа фармакокинетики и иммуногенности собирали в запланированное время, и во время исследования наблюдали наличие любых подозрительных событий IRR или CRS (в случае события CRS образцы собирали в начале, через 24 часа и 72 часа).

[00317] Каждый образец сыворотки был равномерно разделен на 3 аликвоты
15 (1 для оценки фармакокинетики и иммуногенности даратумумаба, 1 для оценки фармакокинетики и иммуногенности теклистамаба и 1 резервная). Каждый образец плазмы для антител против гHuPH20 разделяли на 5 аликвот (3 для антител к гHuPH20 и 2 для нейтрализующих антител к гHuPH20). Образцы, собранные для оценки фармакокинетики и иммуногенности, можно применять для оценки sBCMA
20 или для оценки аспектов безопасности или эффективности, касающихся проблем, возникающих в течение или после периода исследования, при дальнейшем определении характеристик иммуногенности. Для фармакокинетического анализа образцы сыворотки анализировали с целью определения концентраций даратумумаба и теклистамаба с применением валидированных специфических и
25 чувствительных методов анализа. Фармакокинетические параметры включают в себя, без ограничений, площадь под кривой $(AUC)_{(0-t)}$, AUC_{tau} , C_{max} и T_{max} , которые можно было бы рассчитать при наличии достаточного количества данных для оценки. Для анализа иммуногенности проводили обнаружение и определение характеристик антител к даратумумабу, гHuPH20 и теклистамабу с применением
30 валидированных методов анализа. Образцы, демонстрировавшие положительные результаты на связывающие антитела, тестировали на нейтрализующие антитела к даратумумабу или теклистамабу. Для оценки иммуногенности гHuPH20 образцы плазмы подвергали скринингу на антитела, связывающиеся с гHuPH20, и при

необходимости оценивали с помощью подтверждающих анализов и анализов титров.

[00318] Оценки биомаркеров проводили как в части 1, так и в части 2. Оценки биомаркеров были сконцентрированы на нескольких основных целях: (1) 5 иммунные ответы, указывающие на перенаправление Т-клеток, на предмет потенциального вклада в ответ на исследуемое лекарственное средство; (2) способность каждой комбинации лечения индуцировать отрицательный результат MRD у субъектов с множественной миеломой, которые достигли CR; (3) протеомное профилирование сыворотки на цитокины (такие как IL-6, IL-2 и IL-10) 10 или другие сывороточные белки, указывающие на иммунный ответ; (4) биомаркеры ответа/резистентности на клетках миеломы (такие как BCMA, CD38 и PD-L1); (5) клиническая польза (ORR, продолжительность ответа [DOR] и время до ответа) каждой комбинации лечения у субъектов с цитогенетическими модификациями (del17p, t(4;14), t(14;16) или другие молекулярные подтипы 15 высокого риска) и (6) иммунофенотипы подмножеств иммунных клеток, таких как Т-клетки CD4+ и CD8+ и регуляторные Т-клетки, которые могут непосредственно влиять на механизмы действия. Могут собираться дополнительные образцы биомаркеров, чтобы помочь понять необъяснимое нежелательное явление. Дополнительный (-ые) образец (образцы) для цитокинов также можно было 20 собирать в любое время, когда в ходе исследования наблюдалось или сообщалось о предполагаемом событии IRR или CRS.

[00319] Оценки заболевания должны были проводиться центральной лабораторией (дополнительные образцы могут быть собраны для анализа местной лабораторией) до прогрессирования заболевания. В этом исследовании должны 25 применяться критерии ответа на основе IMWG (2016), описанные Kumar et al. (*Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-346). Для субъектов с подозрением на интерференцию даратумумаба при электрофорезе с иммунофиксацией (IFE) сыворотки будет применяться второй рефлекторный анализ с помощью антиидиотипического моноклонального антитела для подтверждения миграции 30 даратумумаба на IFE. Субъекты, которые соответствуют всем другим критериям IMWG для CR и чей положительный результат IFE подтвержден как интерференция даратумумаба, считаются полностью ответившими. Для субъектов с множественной миеломой легких цепей анализ IFE и FLC сыворотки и мочи и анализ FLC сыворотки должен был проводиться каждые 4 недели. Дополнительные

образцы сыворотки могут применяться для мониторинга потенциальной интерференции даратумумаба с IFE и ответа, подтвержденного в соответствии с критериями ответа на основе IMWG. Количественные измерения иммуноглобулина (QIg, например IgG, IgA, IgM, IgE и IgD), М-белка посредством электрофореза (SPEP), FLC и IFE сыворотки и мочи и сывороточный β -микроглобулин должны были анализировать в центральной лаборатории. Прогрессирование заболевания на основании только одного из лабораторных анализов должно быть подтверждено на по меньшей мере 1 повторном исследовании, которое проводили через 1–3 недели. Оценки заболевания продолжались и после рецидива при CR, пока прогрессирование заболевания не было подтверждено. Анализы IFE сыворотки и мочи и FLC сыворотки должны были проводить при скрининге и после этого при подозрении на CR или sCR (если результаты электрофореза М-белка в сыворотке крови или суточном образце мочи [измеренные посредством SPEP или UPEP] были равны 0 или не поддавались количественной оценке). Развитие гиперкальциемии (скорректированный уровень кальция > 11 мг/дл) может указывать на прогрессирование заболевания или рецидив, если его нельзя объяснить какой-либо другой причиной. Таким образом, скорректированный уровень кальция сыворотки или свободного ионизированного кальция также анализировали в образцах крови до развития подтвержденного прогрессирования заболевания.

[00320] Для клинических оценок и оценок биомаркеров должна была выполняться аспирация или биопсия костного мозга. Определение клинической стадии (методами морфологии, цитогенетики и иммуногистохимии, или иммунофлуоресценции, или проточной цитометрии) может быть выполнено местной лабораторией. Часть аспирата костного мозга применяли для иммунофенотипирования и мониторинга на ВСМА, CD38, экспрессию лигандов контрольных точек в CD138-положительных клетках множественной миеломы и экспрессии контрольных точек на Т-клетках. Образец аспирата костного мозга требовался для подтверждения CR и sCR до следующей запланированной дозы исследуемого лекарственного средства. Негативный статус MRD оценивали на местах в качестве потенциальной суррогатной замены параметра «выживаемость без прогрессирования» (PFS) и OS. Исходные аспираты костного мозга применяли для определения клонов миеломы, а образцы после лечения будут применять для оценки негативного статуса MRD у тех субъектов, у которых отмечался CR/sCR. ДНК аспирата костного мозга может применяться для мониторинга MRD с

помощью секвенирования нового поколения, в то время как отрицательный результат MRD в сыворотке будет оцениваться с помощью масс-спектрометрии.

[00321] Полное обследование скелета (включая череп, весь позвоночный столб, таз, грудную клетку, плечевые кости, бедренные кости и все прочие кости,

5 которые, по подозрению исследователя, затронуты заболеванием) выполнялся в период скрининга и оценивался либо посредством рентгенографии, либо с помощью низкодозового сканирования с помощью компьютерной томографии (КТ) (или позитронно-эмиссионной томографии [ПЭТ]/КТ) без применения в/к контраста. При оценке прогрессирования в течение периода лечения следует
10 применять ту же методологию, которая применялась на исходном уровне. Также для оценки заболевания костей может быть включена МРТ.

[00322] Статистический анализ

[00323] В данном исследовании не проводили формальную проверку статистической гипотезы. Поддержка части 1 (повышение дозы) должна была
15 осуществляться по модифицированному способу непрерывной переоценки (mCRM) на основе статистической модели, байесовской регрессионной логистической модели (BLRM) с использованием принципа повышения дозы с контролем вероятности передозировки (EWOC). Можно идентифицировать одну или более RP2D для каждой комбинации лечения. В части 2 (фаза терапии
20 достигнутой дозой) субъекты должны были получать лечение при каждом RP2D для дальнейшей оценки безопасности и противоопухолевой активности выбранной (-ых) комбинации (-ий) лечения.

[00324] Определения конечных точек

- ORR определяется как доля субъектов, которые демонстрируют PR или лучший
25 ответ, по критериям IMWG. Ответ на лечение будет оцениваться исследователем.
- Частота клинической эффективности (ORR + MR) определяется как доля субъектов, которые достигли MR или лучшего ответа по критериям IMWG по оценке исследователя.
- 30 • Частота отрицательного статуса MRD определяется как доля субъектов, которые достигли MRD-отрицательного статуса.
- DOR определяется как время с даты первоначального документирования ответа (PR или лучше) до даты первых документально подтвержденных признаков

прогрессирования заболевания, как определено в критериях IMWG, или смерти по причине прогрессирующего заболевания, в зависимости от того, что произойдет раньше. Рецидив CR не рассматривается как прогрессирование заболевания. Для субъектов с отсутствием прогрессирования данные будут подвергнуты цензуре при последней оценке заболевания перед началом любой последующей антимиеломной терапии.

- Время до ответа определяется как время от даты введения первой дозы исследуемого лекарственного средства до первой оценки эффективности, при которой субъект удовлетворял всем критериям для PR или лучшего ответа.
- PFS определяется как время от даты введения первой дозы лекарственного средства до даты первого документированного прогрессирования заболевания, как определено в критериях IMWG, или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше. Для живых субъектов с отсутствием прогрессирования данные будут подвергнуты цензуре при последней оценке заболевания перед началом любой последующей антимиеломной терапии.

[00325] Предварительные результаты для когорт на основании массы тела (дата завершения сбора данных для проведения анализов — 6 апреля 2022 г.)

[00326] Исследование продолжается, и на дату завершения сбора данных для проведения анализов были обследованы 65 пациентов, получавших теклистамаб и даратумумаб.

[00327] Теклистамаб п/к (1,5 мг/кг 1 р/нед и 3,0 мг/кг 1 р/2 нед) + когорты даратумумаба п/к

[00328] Лечение даратумумабом и теклистамабом п/к проводили 28-дневными циклами (с повышением дозы для теклистамаба). Предварительные данные по состоянию на 6 апреля 2022 г. включали в себя результаты для 65 субъектов, получавших 1800 мг п/к даратумумаба и теклистамаб (1,5 мг/кг (1500 мкг/кг) еженедельно + 3 мг/кг (3000 мкг/кг) еженедельно или один раз в две недели).

Сводная информация по когортам дозирования теклистамаба и даратумумаба представлена в таблице 12.

[00329] Таблица 12. Когорты дозирования теклистамаба и даратумумаба (n = 65)

Теклистамаб ^a	Даратумумаб п/к	Пациенты, включенные в исследование к
--------------------------	-----------------	---------------------------------------

		настоящему моменту (n)
1,5 мг/кг п/к 1 р/нед	1800 мг п/к Циклы 1–2: 1 р/нед Циклы 3–6: 1 р/2 нед Циклы 7+: ежемесячно	21
3 мг/кг п/к 1 р/2 нед		39
3 мг/кг п/к 1 р/нед		5

5 а. Для теклистамаба (включая ИП и IMiD) применяли повышение дозы, и 1–3 повышающие дозы вводили в течение 1 недели до полной дозы. Примечание. Девять пациентов были переведены с 1,5 мг/кг п/к 1 р/нед на 3 мг/кг п/к 1 р/2 нед в циклах 4–9. Премедикацию (введение глюкокортикоидов, антигистаминных

10 препаратов и антипиретиков) ограничивали повышением дозы и первой полной дозой теклистамаба. После первой полной дозы теклистамаба стероиды не требовались. IMiD — иммуномодулирующее лекарственное средство. ИП — ингибитор протеасом; 1 р/нед — один раз в неделю; 1 р/2 нед — один раз в 2 недели

10

[00330] Медианный возраст для 65 оцениваемых субъектов составлял 67 года (диапазон 40–81), и 30 субъектов были женщинами (46,2%). Медианное количество предшествующих курсов терапии составляло 5 (диапазон 1–15), 80% субъектов проявили рефрактерность к последней линии терапии, 58,5% проявили

15 рефрактерность к трем классам препаратов, 55,4% получали пять препаратов и 30,8% демонстрировали рефрактерность к пяти препаратам. Сводная информация по демографическим данным субъектов и характеристикам на исходном уровне представлена в таблице 13.

15

[00331] Таблица 13. Демографические данные пациентов и исходные характеристики

20

Характеристика	Dara + Tec ^a (n = 65)
Возраст, медиана (диапазон), годы	67 (40–81)
Женский пол, n %	30 (46,2)
Мужчины, n (%)	35 (53,8)
Расовая принадлежность, n (%)	
Европеоиды	53 (81,5)
Негроиды/афроамериканцы	4 (6,2)
Другие ^b	8 (12,3)
Экстрамедуллярные плазмоцитомы $\geq 1^c$, n (%)	15 (23,1)
Высокий цитогенетический риск ^d , n (%)	7 (25,9)
Стадия по ISS ^e , n (%)	
I	30 (55,6)
II	11 (20,4)
III	13 (24,1)

Время с момента постановки диагноза, лет, медиана (диапазон)	6,6 (0,7–20,9)
Предшествующие линии терапии, n, медиана (диапазон)	5 (1–15)
Предыдущая трансплантация стволовых клеток, n (%)	47 (72,3)
Статус воздействия, n (%)	
Предшествующая терапия ВСМА ^f	8 (12,3)
Антитело к CD38 ^g	49 (75,4)
IMiD ^h	65 (100,0)
Три класса ⁱ	49 (75,4)
Пять препаратов ^j	36 (55,4)
Статус рефрактерности, n (%)	
Антитело к CD38 ^g	41 (63,1)
IMiD ^h	54 (83,1)
Три класса ⁱ	38 (58,5)
Пять препаратов ^j	20 (30,8)
К последней линии терапии	52 (80,0)

a. даратумумаб п/к 1800 мг плюс теклистамаб п/к (1,5 мг/кг 1 р/нед, или 3 мг/кг 1 р/нед, или 3 мг/кг 1 р/2 нед);

b. включает в себя одного пациента, о котором сообщалось как об относящемся к азиатской расе, и пациентов, о расе которых не сообщалось;

5 c. были включены плазмцитомы мягких тканей, не связанные с костью;

d. del(17p), t(4;14) и/или t(14;16); процентные значения, рассчитанные по n = 48;

e. процентные значения, рассчитанные по n = 54;

f. hBCMA CAR-T-терапия или BCMA не-CAR-T-терапия;

g. даратумумаб или изатуксимаб;

10 h. талидомид, леналидомид и/или помалидомид;

i. ≥ 1 ИП, ≥ 1 IMiD и 1 анти-CD38 мАт;

j. ≥ 2 ИП, ≥ 2 IMiD и 1 анти-CD38 мАт.

BCMA — антиген созревания В-клеток; CAR T — химерная Т-клетка с химерным антигенным рецептором; IMiD — иммуномодулирующее лекарственное средство.

15 ISS — Международная система определения стадий; ИП — ингибитор протеасом;

1 р/нед — еженедельно; 1 р/2 нед — один раз в две недели; п/к — подкожно;

мАт — моноклональное антитело

[00332] Комбинация теклистамаба и даратумумаба продемонстрировала

20 управляемый профиль безопасности, который хорошо переносился, без каких-либо новых сигналов безопасности по сравнению с отдельными агентами и без

перекрывающейся токсичности. Прекращения лечения из-за НЯ не наблюдались, и

не наблюдалось перекрывающейся токсичности. Все события CRS были

ограничены степенью 1 или 2. Инфекции развивались у 44 (67,7%) пациентов

25 (степень ≥ 3 : 27,7%). У одного пациента (1,5%) наблюдалось явление ICANS

степени 1, которое полностью разрешилось через 1 день. Самыми

распространенными гематологическими НЯ всех степеней были нейтропения

(49,2% любой степени, 41,5% степени 3 или 4), анемия (41,5% любой степени, 27,7% степени 3 или 4) и тромбоцитопения (32,3% любой степени, 24,6% степени 3 или 4). Самыми распространенными негематологическими НЯ всех степеней были CRS (67,7% любой степени, 0 степени 3 или 4), диарея (32,3% любой степени, 1,5% степени 3 или 4), тошнота (27,7% любой степени, 0 степени 3 или 4) и астения (20,0% любой степени, 1,5% степени 3 или 4). Сводная информация о НЯ у пациентов, получавших теклистамаб и даратумумаб, представлена в таблице 14.

[00333] Таблица 14. Нежелательные явления (НЯ)

Теклистамаб + даратумумаб ^а п/к (n = 65)		
НЯ ($\geq 20\%$), n (%)	Любая степень	Степень 3/4
Гематологические		
Нейтропения	32 (49,2)	27 (41,5)
Анемия	27 (41,5)	18 (27,7)
Тромбоцитопения	21 (32,3)	16 (24,6)
Негематологические		
CRS	44 (67,7)	0 (0)
Диарея	21 (32,3)	1 (1,5)
Тошнота	18 (27,7)	0 (0)
Астения	13 (20,0)	1 (1,5)
Утомляемость	19 (29,2)	2 (3,1)
Пирексия	19 (29,2)	0 (0)
Головная боль	13 (20,0)	1 (1,5)
Снижение аппетита	13 (20,0)	0

а. Даратумумаб п/к 1800 мг + теклистамаб п/к (1,5 мг/кг 1 р/нед, или 3 мг/кг 1 р/нед, или 3 мг/кг 1 р/2 нед). 1 р/нед — еженедельно; 1 р/2 нед — один раз в две недели; п/к — подкожно; CRS — синдром высвобождения цитокинов; ICANs — синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; НЯ были классифицированы по СТСАЕ версии 5 с явлениями CRS и ICANS, классифицированными в соответствии с критериями Американского общества трансплантации и клеточной терапии 2019 г.; НЯ — нежелательное явление.

[00334] Был 51 субъект, пригодный для оценки ответа. Общая частота ответа (ORR) была лучше по сравнению с рекомендуемой дозой фазы 2 для монотерапии теклистамабом. ORR для пациентов (n = 27), получавших даратумумаб п/к 1800 мг и теклистамаб п/к 1 р/2 нед 3 мг/кг, составляла 74,1%. ORR для пациентов (n = 20), получавших даратумумаб п/к 1800 мг и теклистамаб п/к 1 р/нед 1,5 мг/кг, составляла 75,0%. ORR для пациентов (n = 4), получавших даратумумаб п/к 1800 мг и теклистамаб п/к 3 мг/кг, составляла 100%. Медианное время последующего наблюдения составляло 8,6 месяца (диапазон: 0,3–19,6) и медианное

время до первого подтвержденного ответа составляло 1 месяц (диапазон: 0,9–3,5).

Сводные результаты для ORR представлены в таблице 15.

[00335] Таблица 15. Общие частоты ответов (ORR) у субъектов, пригодных для оценки ответа (n = 51)

Пригодные для оценки пациенты ^a (n = 51)			
Категории по ответу	Даратумумаб 1800 мг п/к: циклы 1–2; 1 р/нед, циклы 3–6: 1 р/2 нед, циклы 7+: ежемесячно		
	Тес п/к 1 р/2 нед, 3 мг/кг (n = 27)	Тес п/к 1 р/нед, 1,5 мг/кг (n = 20)	Тес п/к 1 р/нед, 3 мг/кг (n = 4)
ORR ^b	20 (74,1)	15 (75,0)	4 (100,0)
CR/sCR	3 (11,1)	6 (30,0)	2 (50,0)
VGPR	15 (55,6)	8 (40,0)	2 (50,0)
PR	2 (7,4)	1 (5,0)	0 (0)
SD	5 (18,5)	3 (15,0)	0 (0)
PD	2 (7,4)	2 (10,0)	0 (0)

5 а. пациенты получали по меньшей мере одно исследуемое лечение и имели по меньшей мере одну оценку ответа после определения исходного уровня исследователем; включает в себя неподтвержденные ответы;

б. PR или лучше у пациентов, пригодных для оценки ответа, включает в себя неподтвержденные ответы;

10 CR — полный ответ; ORR — общая частота ответа; PR — частичный ответ; 1 р/нед — еженедельно; 1 р/2 нед — один раз в две недели; п/к — подкожно; SD — стабильное заболевание; PD — прогрессирующее заболевание; RP2D — рекомендуемая доза для фазы 2; Тес — теклистамаб; VGPR — очень благоприятный частичный ответ.

15 **[00336]** Ответы были стойкими и усиливались с течением времени, как показано на Фиг. 2. Ответы наблюдались у пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение, включая тех, кто подвергался воздействию CD38 или проявлял рефрактерность. Медианное время последующего наблюдения для ответивших на лечение пациентов составило 9,6 месяца (диапазон 1,5–19,6), и 26
20 ответов включали в себя продолжение лечения на момент завершения сбора данных. Кроме того, был один участник, который на момент завершения сбора данных продолжал демонстрировать ответ на лечение после прекращения лечения из-за нежелательного явления.

25 **[00337]** Подробный обзор общей частоты ответа у пациентов, получавших даратумумаб 1800 мг и теклистамаб (1500 мкг/кг или 3000 мкг/кг еженедельно и 300 мг и 3000 мкг/кг один раз в две недели) в комбинации с даратумумабом с помалидомидом или без него, показан в таблице 16. Шестьдесят три участника во всех уровнях доз теклистамаба имели ≥ 1 оценку заболевания после введения дозы по состоянию на 6 апреля 2022 г. (Т. е. были пригодны для оценки эффективности).

Пациенты, получавшие 300 мг п/к теклистамаба один раз в две недели в комбинации с 1800 мг даратумумаба п/к, получали лечение еженедельно, начиная со дня 15 цикла 1 до цикла 2, а затем раз в две недели, начиная со дня 1 цикла 3 (С3D1). Пациенты, получавшие 3000 мкг/кг п/к теклистамаба один раз в две недели в комбинации с 1800 мг даратумумаба, получали лечение один раз в две недели, начиная со дня 15 цикла 1. Пациенты, получавшие 720 мкг/кг или 750 мкг/кг п/к теклистамаба еженедельно в комбинации с 1800 мг п/к даратумумаба и 2 или 4 мг помалидомида, получали лечение еженедельно, начиная со дня 15 цикла 1.

[00338] Таблица 16. Сводная информация об общем наилучшем ответе на основе оценки

исследователя (ответы субъектов, пригодных для оценки ответа исследователями) для указанных

Сводная информация об общем наилучшем ответе на основе оценки исследователя; субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями

		теклистамаб									
		п/к 1 р/нед			п/к 1 р/2 нед			п/к 1 р/нед (C1-C2) / 1 р/2 нед (C3-C6) /			в/в 1 р/нед
		Тес	Тес	Тес	Тес						
Тес	720 мкг/кг + Dara	300 мг + Dara	3000 мкг/кг + Dara	6000 мкг/кг + Dara	6000 мкг/кг + Dara	6000 мкг/кг + Dara	6000 мкг/кг + Dara				
3000 мкг/кг + Dara	1800 мг + Pom 4 мг	1800 мг + Pom 2 мг	1800 мг + Pom 4 мг	1800 мг + Pom 2 мг	1800 мг + Pom 4 мг	1800 мг + Pom 2 мг	1800 мг + Pom 4 мг	1800 мг + Pom 2 мг	1800 мг + Pom 4 мг	1800 мг + Pom 2 мг	1800 мг + Pom 4 мг
4	9	1	2	27	10	73	5	78			
1 (25,0%)	2 (22,2%)	0	0	1 (3,7%)	0	4 (5,5%)	0 (5,1%)	4	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 (25,0%)	3 (33,3%)	0	0	2 (7,4%)	1 (10,0%)	13 (17,8%)	1 (20,0%)	14 (17,9%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)

Сводная информация об общем наилучшем ответе на основе оценки исследователя; субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями

		теклистамаб				п/к 1 р/нед (C1-C2) / 1 р/2 нед (C3-C6) /		п/к 1 р/нед		п/к 1 р/2 нед		п/к 1 р/4 нед		в/в 1 р/нед	
		Тес													
		720 мкг/кг + Dara		300 мг + Dara		3000 мкг/кг + Dara		6000 мкг/кг + Dara		3000 мкг/кг + Dara		6000 мкг/кг + Dara		270 мкг/кг + Dara	
		1800 мг + Rom 4 мг		1800 мг + Rom 2 мг											
		Тес													
		0		0		0		0		0		0		0	
		2 (22,2%)		0		2 (100,0%)		6 (60,0%)		35 (47,9%)		0		35 (44,9%)	
		0		0		1		1		6		0		6	
		0		0		2 (7,4%)		1 (10,0%)		4 (5,5%)		0		4 (5,1%)	
		0		0		0		1		3		0		3	
		0		0		0		0		0		0		0	
		0		1 (100,0%)		0		2 (20,0%)		11 (15,1%)		3 (60,0%)		14 (17,9%)	
		0		0		0		2 (7,4%)		6 (8,2%)		1 (20,0%)		7 (9,0%)	
		Тес													
		1500 мкг/кг													
		г + Dara													
		1800 мг													
		20		20		20		20		20		20		20	
		Выборка для анализа:													
		субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями													
		Категория по ответу													
		Строгий полный ответ (sCR)													
		0		0		0		0		0		0		0	
		Неподтвержденный													
		0		0		0		0		0		0		0	
		Полный ответ (CR)													
		6 (30,0%)		6 (30,0%)		6 (30,0%)		6 (30,0%)		6 (30,0%)		6 (30,0%)		6 (30,0%)	

Сводная информация об общем наилучшем ответе на основе оценки исследователя; субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями

		теклистамаб				п/к 1 р/нед (C1-C2) / 1 р/2 нед (C3-C6) /		п/к 1 р/2 нед		п/к 1 р/4 нед		в/в 1 р/нед	
		Тес		Тес		Тес		Тес		Тес		Тес	
Тес	720 мкг/кг + Data	750 мкг/кг + Data	300 мг + Data	3000 мкг/кг + Data	6000 мкг/кг + Data	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес
г + Data	1800 мг + Rom 4 мг	1800 мг + Rom 2 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	г + Data	г + Data	г + Data	г + Data	г + Data	г + Data	г + Data	г + Data
1800 мг	Ром 4 мг	Ром 2 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг	1800 мг
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 (100,0%)	7 (77,8%)	0	2 (100,0%)	20 (74,1%)	8 (80,0%)	56 (76,7%)	1 (20,0%)	57 (73,1%)	0	0	0	0	0
4 (100,0%)	7 (77,8%)	0	2 (100,0%)	20 (74,1%)	8 (80,0%)	56 (76,7%)	1 (20,0%)	57 (73,1%)	0	0	0	0	0
4 (100,0%)	7 (77,8%)	0	2 (100,0%)	18 (66,7%)	7 (70,0%)	52 (71,2%)	1 (20,0%)	53 (67,9%)	0	0	0	0	0
2 (50,0%)	5 (55,6%)	0	0	3 (11,1%)	1 (10,0%)	17 (23,3%)	1 (20,0%)	18 (23,1%)	0	0	0	0	0

Неподтвержденный
Очень хороший
частичный ответ
(VGPR)
Неподтвержденный
Частичный ответ
(PR)
Неподтвержденный
Минимальный ответ
(MR)
Стабильное
заболевание (SD)
Прогрессирующее
заболевание (PD)

Тес
1500 мкг/кг
г + Data
1800 мг

0
8 (40,0%)
0
1 (5,0%)
1
0
3 (15,0%)
2 (10,0%)

Сводная информация об общем наилучшем ответе на основе оценки исследователя, субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями

теклистамаб		п/к 1 p/нед		п/к 1 p/2 нед		п/к 1 p/нед (C1-C2) / 1 p/2 нед (C3-C6) /		в/в 1 p/нед	
Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес	Тес
720 мкг/кг + Dara 1800 мг + Rom 4 мг	750 мкг/кг + Dara 1800 мг + Rom 2 мг	300 мкг + Dara 1800 мг	3000 мкг/к + Dara 1800 мг	6000 мкг/к + Dara 1800 мг	270 мкг/кг + Dara 1800 мг	270 мкг/кг + Dara 1800 мг	270 мкг/кг + Dara 1800 мг	270 мкг/кг + Dara 1800 мг	270 мкг/кг + Dara 1800 мг
<p>Обозначения: Dara — даратумумаб, в/в — внутривенно, 1 p/нед — еженедельно, 1 p/2 нед — один раз в две недели, 1 p/4 нед — один раз в 4 недели, п/к — подкожно, Тес — теклистамаб, Ром — помалидомид.</p> <p>Субъекты, пригодные для оценки ответа исследователями: субъекты получили по меньшей мере одно исследуемое лечение и имели по меньшей мере одну оценку ответа после определения исходного уровня.</p> <p>Примечание. Ответ был оценен исследователями на основе критериев IMWG.</p> <p>Подтвержденный ответ требует по меньшей мере двух последовательных идентичных оценок ответа исследователями.</p> <p>Неполтораждленные ответившие на лечение пациенты не имеют п/к</p>									
<p>Не подлежат оценке (H/O)</p> <p>Общий ответ (sCR + CR + VGPR + PR) 15 (75,0%)</p> <p>Клиническая польза (общий ответ + MR) 15 (75,0%)</p> <p>VGPR или лучше (sCR + CR + VGPR) 14 (70,0%)</p> <p>CR или лучше (sCR + CR) 6 (30,0%)</p>									

		Тес	Тес
		1500 мкг/к	3000 мкг/к
		г + Dara	г + Dara
		1800 мг	1800 мг

[00339] Для субъектов, получавших 3000 мкг/кг п/к теклистамаба еженедельно в комбинации с 1800 мг п/к даратумумаба (n = 4 пригодных для оценки субъекта), ответы включали 2 субъектов (50,0%) с CR/sCR и 2 субъектов (50,0%) с VGPR. Для субъектов, получавших 720 мкг/кг п/к теклистамаба еженедельно в комбинации с 1800 мг п/к даратумумаба и 4 мг помалидомида (n = 9 пригодных для оценки субъектов), ответы включали 2 субъектов с sCR (22,2%), 3 субъектов с CR (33,3%), 2 субъектов с VGPR (22,2%), 1 субъекта с PR (11,1%) и 2 субъектов с прогрессирующим заболеванием (22,2%). Был один пригодный для оценки субъект, который еженедельно получал 750 мкг/кг п/к теклистамаба в комбинации с 1800 мг п/к даратумумаба и 2 мг помалидомида, с SD. Для субъектов, получавших 300 мг п/к теклистамаба один раз в две недели в комбинации с 1800 мг п/к даратумумаба (n = 2 субъекта, поддающихся оценке ответа), ответы включают 2 субъектов с VGPR (100%).

[00340] Данные по биомаркерам показали, что фармакодинамический профиль теклистамаба в присутствии даратумумаба соответствовал механизму действия этих агентов и профилю, наблюдаемому в испытании монотерапии теклистамабом (MajesTEC-1). По состоянию на дату завершения сбора данных для анализа биомаркеров (6 апреля 2022 г.) биомаркеры были оценены у 35 субъектов [1500 мкг/кг 1 р/нед (n = 21) и 3000 мкг/кг 1 р/нед (n = 5); 3000 мкг/кг 1 р/2 нед (n = 9)]. Наблюдалось временное снижение количества Т-клеток на ранней стадии после введения теклистамаба и даратумумаба, за которым последовало восстановление количества Т-клеток в течение одной недели (Фиг. 3). Также

наблюдалось 2-кратное увеличение количества Т-клеток к дню 1 цикла 3 (С3D1). Более того, активацию Т-клеток индуцировали комбинацией теклистамаба с даратумумабом (Фиг. 4). Индукция провоспалительных цитокинов происходила после лечения даратумумабом и теклистамабом (повышающая и полная доза) (Фиг. 5). У двух субъектов субпопуляции Т-клеток CD38+ уменьшаются после первой дозы даратумумаба.

[00341] Введение теклистамаба в комбинации с даратумумабом приводило к активации периферических Т-клеток, что было продемонстрировано индукцией Т-клеток CD38+/CD8+ (Фиг. 6). Доля Т-клеток CD38+/CD8+ снизилась после первоначального введения даратумумаба в день 1 цикла 1 (С1D1), что согласуется с предыдущими данными, но в значительной мере введение теклистамаба приводило к индукции Т-клеток CD38+ после первой повышающей дозы теклистамаба (С1D2).

[00342] Когорты теклистамаб п/к (6,0 мг/кг) + даратумумаб п/к

[00343] Лечение даратумумабом и теклистамабом п/к проводили 28-дневными циклами (с повышением дозы для теклистамаба). Предварительные данные по состоянию на 6 апреля 2022 г. включали в себя результаты для 12 субъектов, получавших 1800 мг п/к даратумумаба и теклистамаб 6,0 мг/кг (6000 мкг/кг). Сводная информация по когортам дозирования теклистамаба и даратумумаба представлена в таблице 17

ТАБЛИЦА 17

	График дозирования	
Теклистамаб п/к (28-дневный цикл)	Цикл 1	Повышающая доза 1: 60 мкг/кг в день 2
		Повышающая доза 2: 300 мкг/кг в день 4
		Повышающая доза 3: 1500 мкг/кг в день 8
		Лечебная доза: 6000 мкг/кг (дни 15, 22)
	Цикл 2	Лечебная доза: 6000 мкг/кг (дни 1, 8, 15, 22)
Циклы 3–6	Лечебная доза: 6000 мкг/кг (дни 1, 15)	
Циклы 7+	Лечебная доза: 6000 мкг/кг (день 1)	
Даратумумаб п/к (28-дневный цикл)	Циклы 1–2	1800 мг (дни 1, 8, 15, 22)
	Циклы 3–6	1800 мг (дни 1, 15)
	Циклы 7+	1800 мг (день 1)

[00344] Медианное количество предшествующих линий терапии составляло 6,0 (диапазон 2–15 линий), а медианная продолжительность последующего наблюдения составляла 5,39 месяца (диапазон 1,0–6,0 месяца). Участники

получили в среднем 2,0 цикла лечения Тес-Dара (диапазон: 1–4 цикла). Два участника прекратили лечение по причине смерти. Один из этих участников умер по причине гемофагоцитарного синдрома степени 5 (связанного с обоими исследуемыми препаратами), а другой участник умер по причине пневмонии COVID-19 (не связанной с исследуемыми препаратами). Один участник прекратил прием исследуемого препарата по причине НЯВЛ степени 4, пневмонии COVID-19 и впоследствии умер по причине пневмонии COVID-19 степени 5.

[00345] У всех участников (100,0%) было ≥ 1 НЯВЛ. Четыре участника (33,3%) испытывали какое-либо НЯВЛ с максимальной степенью тяжести 3; 5 участников (41,7%) испытывали какое-либо НЯВЛ с максимальной степенью тяжести 4. У двух участников было НЯВЛ степени 5. Семь участников (58,3%) сообщили о серьезных НЯВЛ. Один участник испытал DLT степени 5, приведший к смерти гемофагоцитарный синдром.

[00346] Самыми часто отмечаемыми НЯВЛ ($\geq 20\%$ участников) были утомляемость (75%; все степени 1 или 2), CRS (58,3%; все степени 1 или 2), нейтропения (58,3%; степень 3/4: 50%), снижение аппетита (50%; все степени 1 или 2), реактивация цитомегаловирусной инфекции (41,7%; степень 3/4: 25%), пирексия, тошнота и диарея (все по 41,7%; все степени 1 или 2), озноб (33,3%; все степени 1 или 2), сухость во рту, одышка, снижение массы тела, рвота, гипокальциемия и дисгевзия (25%; все степени 1 или 2), гипокалиемия (25%; степень 3/4: 8,3%) и анемия (25%; степень 3/4: 16,7%). Об ICANS не сообщалось. У четырех участников (33,3%) наблюдалась местная реакция в месте инъекции; ни у кого не наблюдалось связанных с инфузией/инъекцией системных реакций.

[00347] В целом, данные исследования фазы 1b были многообещающими, так как предварительные данные по эффективности свидетельствовали о многообещающих значениях ORR (70–100%) у пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение. Более того, опосредованная теклистамабом индукция цитотоксических Т-клеток (CD38+/CD8+) в присутствии даратумумаба подтверждает обоснованность комбинированной схемы. Следовательно, необходимо дополнительное исследование комбинации теклистамаба и даратумумаба у пациентов с RRMM. Например, в рандомизированном исследовании MajesTEC-3 фазы 3 (NCT05083169) будут проводить оценку пациентов с RRMM, получавших теклистамаб и даратумумаб п/к (Тес-Dара), в сравнении с даратумумабом п/к, помалидомидом и дексаметазоном (DPd) или даратумумабом, бортезомибом и дексаметазоном (DVd).

[00348] Пример 2. Рандомизированное исследование фазы 3, в котором проводится сравнение теклистамаба в комбинации с даратумумабом п/к (Tec-Dara) и даратумумабом п/к, помалидомидом и дексаметазоном (DPd) или даратумумабом п/к, бортезомибом и дексаметазоном (DVd) у участников с RRMM

[00349] Будет проведено рандомизированное исследование фазы 3, в котором проводится сравнение теклистамаба в комбинации с даратумумабом п/к (Tec-Dara) и даратумумабом п/к, помалидомидом и дексаметазоном (DPd) или даратумумабом п/к, бортезомибом и дексаметазоном (DVd) у участников с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (RRMM). Участники должны были получить от 1 до 3 линий предшествующей терапии, включая ИП и леналидомид.

[00350] Цель и конечные точки

[00351] Основной целью исследования является сравнение эффективности теклистамаба в комбинации с даратумумабом п/к (Tec-Dara; группа А, Фиг. 7) с DPd или DVd по выбору исследователя (группа В; в дальнейшем именуется DPd/DVd в дальнейшем) согласно оценке PFS. Ключевые вторичные цели включают в себя дальнейшее сравнение эффективности, которая оценивается по общей частоте ответа (PR или лучше), CR или лучшему показателю, частоте негативного статуса MRD (минимального остаточного заболевания), PFS2 (выживаемости без прогрессирования при терапии следующей линии) и OS (общей выживаемости). Исследование будет проводиться в 3 фазы для каждого участника: Скрининг (до 28 дней), лечение (до подтвержденного прогрессирующего заболевания, смерти, непереносимой токсичности, отзыва согласия или окончания исследования, в зависимости от того, что наступит раньше) и последующее наблюдение (до смерти, отзыва согласия, прекращения последующего наблюдения или окончания исследования, в зависимости от того, что наступит раньше). За участниками, прекратившими прием исследуемого препарата по любой причине, кроме прогрессирующего заболевания или отзыва согласия, будет продолжаться наблюдение для оценки ответа до подтверждения прогрессирующего заболевания или начала последующей антимиеломной терапии. После подтверждения прогрессирующего заболевания участников будут наблюдать на предмет выживаемости, последующей антимиеломной терапии и возникновения вторых первичных злокачественных новообразований каждые 16 недель до окончания исследования.

[00352] Популяция субъектов

[00353] Исследование проводится с участием пациентов с множественной миеломой, которые ранее получали от 1 до 3 предшествующих линий терапии, включая ИП и леналидомид. Если участник получал только 1 предшествующую
5 линию терапии, его или ее заболевание должно быть рефрактерным к леналидомиду. Критерии включения и исключения для регистрации в исследовании субъектов описаны ниже.

[00354] Критерии включения

1. Возраст ≥ 18 лет.
- 10 2. Документально подтвержденная множественная миелома, как определено критериями ниже:
 - a. диагноз множественной миеломы по диагностическим критериям IMWG;
 - b. поддающееся измерению заболевание на момент скрининга, определяемое как любое из следующего:
 - 15 1) уровень М-белка в сыворотке $\geq 0,5$ г/дл (центральная лаборатория); или
 - 2) уровень М-белка в моче ≥ 200 мг/24 часа (центральная лаборатория); или
 - 20 3) концентрация свободных легких цепей иммуноглобулина в сыворотке ≥ 10 мг/дл (центральная лаборатория) и ненормальное соотношение свободных легких цепей иммуноглобулина каппа и лямбда.

ПРИМЕЧАНИЕ. Следует приложить все усилия для определения пригодности участника на основании результатов скрининга М-белка в
25 крови и моче, полученных в центральной лаборатории. В исключительных случаях и после обсуждения со спонсором и его письменного одобрения для определения первоначальной пригодности могут использоваться результаты измерений М-белка в крови и моче, полученные в местной лаборатории, но только в том случае, если результаты на $\geq 25\%$ превышают пороговые
30 значения для измеримости. В таких случаях до начала введения исследуемого лечения все еще должны быть получены результаты центральной лаборатории, чтобы установить исходные показатели центральной лаборатории и подтвердить результаты из местной лаборатории.

3. Получили от 1 до 3 предшествующих линий антимиеломной терапии, включая ИП и леналидомид.

а. У участников, которые получали только 1 линию предшествующей линии антимиеломной терапии, должна наблюдаться рефрактерность к леналидомиду (т. е. они должны были продемонстрировать прогрессирующее заболевание по критериям IMWG во время лечения или в течение 60 дней после завершения леналидомид-содержащей схемы). Прогрессирование в течение 60 дней после приема последней дозы леналидомид в качестве поддерживающей терапии будет соответствовать этому критерию.

10 ПРИМЕЧАНИЕ. Участник должен был пройти ≥ 1 полного цикла лечения для каждого режима, если только лучшим ответом на схему не было прогрессирование заболевания.

15 ПРИМЕЧАНИЕ. Одиночная линия терапии может состоять из 1 или более агентов и может включать индукцию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и поддерживающую терапию. Радиотерапия, бисфосфонат или однократный короткий курс кортикостероидов (не более эквивалента дексаметазона 40 мг/сут в течение 4 дней) не будут рассматриваться в качестве предшествующих линий терапии.

4. Документально подтвержденные доказательства прогрессирования заболевания, основанные на определении исследователем

20 ответа по критериям IMWG на их последнюю схему лечения или после нее.

5. Оценка общего состояния по шкале ECOG, равная 0, 1 или 2, при скрининге и непосредственно перед началом введения исследуемого лечения.

6. Иметь клинико-лабораторные показатели, соответствующие следующим

25 критериям во время фазы скрининга, а также в начале введения исследуемого лечения:

[00355] Таблица 18. Критерии клинических лабораторных показателей

Гематология	
Гемоглобин	$\geq 7,5$ г/дл ($\geq 4,65$ ммоль/л; без предварительного переливания эритроцитов в течение 7 дней до лабораторного исследования; было разрешено применение рекомбинантного эритропоэтина человека)
Тромбоциты	$\geq 75 \times 10^9$ /л у участников, у которых $< 50\%$ ядродержащих клеток костного мозга являются плазматическими клетками, и $\geq 50 \times 10^9$ /л у участников, у которых $\geq 50\%$ ядродержащих клеток костного мозга являются плазматическими клетками (без поддержки

	трансфузии или агониста рецептора тромбопоэтина в течение 7 дней до лабораторного исследования)
Абсолютное количество нейтрофилов	$\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (предварительная поддержка фактора роста допускается, но не должно быть поддержки в течение 7 дней для G-CSF или GM-CSF и в течение 14 дней для пегилированного-G-CSF)
Химический состав	
AST и ALT	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$
eGFR	≥ 30 мл/мин на основе расчета формулы модифицированной диеты при заболевании почек или клиренса креатина, измеренного с помощью 24-часового сбора мочи
Общий билирубин	$\leq 2,0 \times \text{ULN}$; за исключением участников с врожденной билирубинемией, такой как синдром Жильбера (в этом случае требовался прямой билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$)
Сывороточный кальций с коррекцией на альбумин	≤ 14 мг/дл ($\leq 3,5$ ммоль/л) или свободный ионизированный кальций $\leq 6,5$ мг/дл ($\leq 1,6$ ммоль/л)

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; CrCl — клиренс креатинина; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; RBC — эритроцит; ULN — верхняя граница нормы

5

Кроме того, эти лабораторные показатели должны быть повторно оценены в течение 72 часов до введения первой дозы, и участник также должен соответствовать всем критериям. Если один или более критериев не выполнены за 72 часа до введения дозы, допускается однократное повторение лабораторных анализов. Если необходимо > 1 повторного лабораторного анализа, необходимо проконсультироваться со спонсором перед дозированием.

10

7. Женщина с репродуктивным потенциалом должна иметь отрицательный результат высокочувствительного теста сыворотки крови на беременность при скрининге и повторно в течение 24 часов после начала введения исследуемого лечения и должна согласиться на дальнейшие тесты сыворотки или мочи на беременность во время исследования.

15

8. Женщина должна:

- a. не обладать репродуктивным потенциалом или
- b. обладать репродуктивным потенциалом и

20

1) практиковать полное воздержание; или

2) практиковать 2 эффективных метода контрацепции (по меньшей мере один должен быть высокоэффективным методом, таким как лигирование маточных труб, внутриматочная спираль (ВМС), гормональный метод (противозачаточные таблетки, гормональные пластыри, инъекции и т. д.)).

5

ПРИМЕЧАНИЕ. Участник должен дать согласие на продолжение вышеуказанных действий в течение всего исследования и в течение 90 дней после последней дозы исследуемого лечения.

10

ПРИМЕЧАНИЕ. Если женщина приобретает репродуктивный потенциал после начала исследования, она должна соблюдать пункт (b), как описано выше.

ПРИМЕЧАНИЕ. Взаимодействие между гормональной контрацепцией и теклистамабом не было формально изучено. Таким образом, если женщина, рандомизированная в группу А, применяет гормональные контрацептивы, необходимо применять дополнительный барьерный метод.

15

ПРИМЕЧАНИЕ. Сексуальное воздержание считается высокоэффективным методом только в том случае, если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода риска, связанного с исследуемым лечением. Надежность полового воздержания необходимо оценивать в зависимости от продолжительности клинического исследования и предпочтительного и обычного образа жизни участника.

20

9. Женщина должна отказаться от донорства яйцеклеток (ооцитов) или их заморозки для дальнейшего применения в целях вспомогательной репродукции во время исследования и в течение 90 дней после приема последней дозы исследуемого лечения.

25

10. Мужчина должен использовать презерватив (со спермицидной пеной / гелем / пленкой / кремом / суппозиторием) при занятии любой деятельностью, которая позволяет передать эякулят другому лицу, во время исследования и в течение по меньшей мере 90 дней после последней дозы исследуемого лечения. Если партнерша обладает репродуктивным потенциалом, то она также должна практиковать высокоэффективный метод контрацепции.

30

ПРИМЕЧАНИЕ. Если участник-мужчина прошел вазэктомию, он по-прежнему должен использовать презерватив (со спермицидной пеной / гелем / пленкой / кремом / суппозиторием), но его партнерша не обязана применять контрацепцию.

11. Участник-мужчина должен согласиться не сдавать сперму для искусственного оплодотворения во время исследования и в течение по меньшей мере 90 дней после получения последней дозы исследуемого лечения.

5 12. Должен иметь возможность и с готовностью соблюдать указанные в настоящем протоколе запреты и ограничения.

13. Должен подписать ICF (или это должен сделать его законный представитель), в которой указано, что участник понимает цель и процедуры, которые требуются для исследования, и хочет принять участие в исследовании.

[00356] Критерии исключения

10 **[00357]** Любой потенциальный субъект, удовлетворяющий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования:

1. Противопоказания или опасные для жизни аллергии, гиперчувствительность или непереносимость любого исследуемого лекарственного средства или его
15 эксципиентов (см. Брошюру исследователя теклистамаба и соответствующие инструкции по применению лекарственного препарата). Дополнительные критерии исключения, относящиеся к конкретным исследуемым лекарственным средствам, включают в себя следующие:

a. Участник не имеет права на получение DPd в качестве контрольной терапии, если присутствует любой из следующих факторов:

20 1) противопоказания или опасные для жизни аллергии, гиперчувствительность или непереносимость помалидомида (непереносимость определяется как предыдущая терапия, прекращенная из-за любого НЯ, связанного с помалидомидом);
2) заболевание, которое считается рефрактерным к помалидомиду
25 согласно IMWG (прогрессирование во время лечения или в течение 60 дней после завершения лечения помалидомидом).

b. Участник не имеет права на получение DVd в качестве контрольной терапии, если присутствует любой из следующих факторов:

30 1) противопоказания или опасные для жизни аллергии, гиперчувствительность или непереносимость бортезомиба (непереносимость определяется как предыдущая терапия, прекращенная из-за любого НЯ, связанного с бортезомибом);

2) периферическая нейропатия степени 1 с болью или периферическая нейропатия степени ≥ 2 , в соответствии с определением NCI-CTCAE, версия 5.0;

5 3) заболевание, которое считается рефрактерным к бортезомибу согласно IMWG (прогрессирование во время лечения или в течение 60 дней после завершения лечения бортезомибом);

4) получил сильный индуктор CYP3A4 в течение 5 периодов полувыведения до рандомизации.

10 с. Участник не имеет права на участие в этом исследовании, если у него присутствует рефрактерность как к помалидомиду, так и к бортезомибу.

2. Получал любую предшествующую ВСМА-нацеленную терапию.

3. Имеет заболевание, которое считается рефрактерным к моноклональному антителу к CD38 по IMWG (прогрессирование во время лечения или в течение 60 дней после завершения терапии моноклональным антителом к CD38).

15 4. Получил следующую предшествующую антимиеломную терапию в указанные временные сроки до рандомизации:

20 а. нацеленная терапия, эпигенетическая терапия или лечение экспериментальным лекарственным средством или применение экспериментального медицинского устройства в пределах 21 дня или ≥ 5 периодов полувыведения в зависимости от того, чей период является более коротким;

б. исследуемая вакцина в течение 4 недель;

в. терапия моноклональным антителом в течение 21 дня;

г. цитотоксическая терапия в пределах 21 дня;

25 е. терапия ИП в пределах 14 дней;

ф. терапия агентом IMiD в течение 14 дней;

г. радиотерапия в течение 14 дней или фокальное излучение в течение 7 дней;

30 h. генно-модифицированная адоптивная клеточная терапия (например, модифицированные химерным антигенным рецептором Т-клетки, НК-клетки) в пределах 3 месяцев.

5. Трансплантация стволовых клеток:

а. Аллогенная трансплантация стволовых клеток в течение 6 месяцев до рандомизации. Участники, проходившие аллогенную трансплантацию,

должны были отказаться от всех иммуносупрессивных препаратов в течение ≥ 42 дней без признаков реакции «трансплантат против хозяина» до рандомизации.

b. Трансплантация аутологичных стволовых клеток в течение 12 недель до рандомизации.

5

6. Получал кумулятивную дозу кортикостероидов, эквивалентную ≥ 140 мг преднизона, в течение 14 дней до рандомизации.

7. Получил живую ослабленную вакцину в течение 4 недель до рандомизации.

8. Миелодиспластический синдром или активные злокачественные

10

новообразования (т. е. прогрессирующие или требующие изменения лечения за последние 24 месяца), кроме рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Единственными допустимыми исключениями являются:

a. мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, пролеченный в течение последних 24 месяцев, который считается полностью излеченным;

15

b. рак кожи (не меланомы или меланомы), пролеченный в течение последних 24 месяцев и считающийся полностью излеченным;

c. неинвазивный рак шейки матки, пролеченный в течение последних 24 месяцев, который считается полностью излеченным;

d. локализованный рак предстательной железы (NOMO):

20

1) с оценкой по шкале Глисона ≤ 6 , пролеченный в течение последних 24 месяцев или нелеченый и под наблюдением,

2) с оценкой по шкале Глисона $3 + 4$, пролеченный за > 6 месяцев до полного скрининга в рамках исследования и считающийся имеющим очень низкий риск рецидива или

25

3) локализованный рак предстательной железы в анамнезе с приемом андрогенно-депривационной терапии, считающийся имеющим очень низкий риск рецидива.

e. рак молочной железы: адекватно пролеченная дольковая карцинома *in situ* или протоковая карцинома *in situ*, или локализованный рак молочной

30

железы в анамнезе и прием антигормональных препаратов, которые, как считается, имеют очень низкий риск рецидива;

f. другое злокачественное новообразование, которое считается излеченным с минимальным риском рецидива.

9. Плазмоклеточный лейкоз на момент скрининга, макроглобулинемия Вальденстрема, синдром POEMS (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-белок и изменения кожи) или первичный амилоидный амилоидоз легких цепей.
- 5 10. Поражение ЦНС или клинические признаки поражения множественной миеломой мозговых оболочек. При подозрении на любое из них требуется отрицательный результат МРТ всего мозга и поясничной цитологии.
11. Инсульт или судороги в течение 6 месяцев до подписания ICF.
12. Беременность, грудное вскармливание либо планирование беременности во время участия в данном исследовании или в течение 90 дней после введения последней дозы исследуемого лечения.
- 10 13. Планирование зачатия ребенка во время участия в этом исследовании или в пределах 90 дней после приема последней дозы исследуемого лечения.
14. Наличие следующих сердечных заболеваний:
- 15 а. хроническая сердечная недостаточность стадии III или IV согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов;
- b. инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование (АКШ) за ≤ 6 месяцев до рандомизации;
- c. в анамнезе клинически значимая желудочковая аритмия или
- 20 необъяснимый обморок, не считающийся вазовагальным по своей природе или связанный с обезвоживанием;
- d. неконтролируемая сердечная аритмия или клинически значимые нарушения ЭКГ.
15. Любое из следующего:
- 25 а. серопозитивный результат на вирус иммунодефицита человека;
- b. инфекция гепатита В (т. е. HBsAg или HBV-ДНК-положительный результат). В случае если инфекционный статус неясен, для определения инфекционного статуса необходимы количественные уровни вируса;
- c. активная инфекция гепатита С, определяемая положительным тестом на
- 30 РНК вируса гепатита С (ВГС). Участники с положительной реакцией на антитела к ВГС должны пройти тестирование на РНК ВГС. Если участник с хронической инфекцией гепатита С в анамнезе (определяемой как наличие антител к ВГС и положительный тест на РНК ВГС) завершил противовирусную терапию и имеет неопределяемую РНК ВГС через 12

недель после завершения терапии, участник имеет право на участие в исследовании;

d. ХОБЛ с FEV1 < 50% от прогнозируемой нормы. Следует обратить внимание на то, что требуется исследование FEV1 для участников с подтвержденным диагнозом или подозрением на ХОБЛ или астму, и участники с FEV1 < 50% от нормального прогноза должны быть исключены;

e. умеренная или тяжелая персистирующая астма в течение последних 2 лет или неконтролируемая астма любой классификации. Следует обратить внимание на то, что требуется исследование FEV1 для участников с подтвержденным диагнозом или подозрением на астму, и участники с FEV1 < 50% от нормального прогноза должны быть исключены.

ПРИМЕЧАНИЕ. Участники с текущей управляемой периодической астмой или управляемой стойкой астмой легкой степени допускаются к участию в исследовании.

16. Сопутствующее медицинское или психиатрическое состояние или заболевание, которое может повлиять на процедуры или результаты исследования или которое, по мнению исследователя, будет представлять опасность для участия в этом исследовании, такие как:

a. неконтролируемый диабет;

b. острое диффузное инфильтративное заболевание легких;

c. признаки активной системной вирусной, грибковой или бактериальной инфекции, требующей системной антимикробной терапии;

d. активное аутоиммунное заболевание или документально подтвержденный анамнез аутоиммунного заболевания, за исключением витилиго, диабета I типа и предшествующего аутоиммунного тиреоидита, который в настоящее время является эутиреоидным на основании клинических симптомов и лабораторных исследований;

e. приводящие к утрате трудоспособности психические расстройства (например, злоупотребление алкоголем или наркотиками), тяжелая деменция или измененное психическое состояние;

f. любая другая проблема, которая ухудшит способность участника получать или переносить запланированное лечение в исследовательском центре, понимать информированное согласие или любое условие, участие в

котором, по мнению исследователя, не отвечало бы интересам участника (например, поставит под угрозу благополучие) или которое может предотвратить, ограничить или запутать оценки, указанные в протоколе; g. история несоблюдения рекомендованных медицинских процедур.

5 17. Обширная хирургическая операция не позднее 2 недель до начала введения исследуемого лечения, или не полное восстановление после операции, или обширная хирургическая операция, запланированная на время, когда ожидается лечение участника в рамках исследования, или в пределах 2 недель после введения последней дозы исследуемого лечения.

10 ПРИМЕЧАНИЕ. К участию допускаются участники с запланированными хирургическими вмешательствами, которые проводятся под местной анестезией. Кифопластика или вертебропластика не считаются обширной хирургической операцией. При наличии вопроса о том, считается ли процедура обширной хирургической операцией, исследователь будет обращаться к соответствующему представителю спонсора и решать любые проблемы перед регистрацией субъекта в
15 исследовании.

[00358] Исследуемое лечение

[00359] Приблизительно 560 участников будут рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группу Tec-Dara (группа А) или группу DPd/DVd по выбору исследователя
20 (группа В). Исследуемое лечение будет вводиться 28-дневными циклами для Tec-Dara (группа А) и DPd (группа В). В случае DVd (группа В) исследуемое лечение будет вводиться в течение 21-дневных циклов для циклов с 1 по 8 и 28-дневных циклов для циклов 9+. Участники групп А и В будут получать лечение согласно схемам дозирования, приведенным в таблице 19.

25 **[00360]** Таблица 19. Схемы дозирования для исследования фазы 3

Группа А: Tec-Dara (28-дневный цикл)	
Теклистамаб	<p>Цикл 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышающая доза 1 (0,06 мг/кг): день 2 • повышающая доза 2 (0,3 мг/кг): день 4 • лечебная доза (1,5 мг/кг): дни 8, 15 и 22 <p>Цикл 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лечебная доза (1,5 мг/кг): дни 1, 8, 15 и 22 <p>Цикл 3+:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лечебная доза (3 мг/кг): дни 1 и 15 <p>Примечание. Участники, получающие терапию теклистамабом в дозе 1,5 мг/кг еженедельно после дня 1 цикла 3, должны перейти на дозу теклистамаба</p>

	п/к 3 мг/кг один раз в две недели в день 1 следующего запланированного цикла.
Даратумумаб п/к 1800 мг	<ul style="list-style-type: none"> • Циклы 1–2: дни 1, 8, 15 и 22 • Циклы 3–6: дни 1 и 15 • Цикл 7+: день 1
Группа В: Dpd (28-дневный цикл)	
Даратумумаб п/к 1800 мг	<ul style="list-style-type: none"> • Циклы 1–2: дни 1, 8, 15 и 22 • Циклы 3–6: дни 1 и 15 • Цикл 7+: день 1
Помалидомид (перорально) 4 мг	Все циклы: ежедневно в дни 1–21
Дексаметазон (перорально / в/в) 40 мг (возраст ≤ 75 лет) или 20 мг еженедельно (возраст ≥ 75 лет и ИМТ < 18,5)	Все циклы: дни 1, 8, 15 и 22
Группа В: DVd (21-дневный цикл в течение 8 циклов: 28-дневный цикл для цикла 9+)	
Даратумумаб п/к 1800 мг	<ul style="list-style-type: none"> • Циклы 1–3, дни 1, 8, 15 • Циклы 4–8: день 1 • Цикл 9+: день 1
Бортезомиб (п/к) 1,3 мг/м ²	• Только циклы 1–8: дни 1, 4, 8 и 11
Дексаметазон (перорально / в/в) 20 мг	• Только циклы 1–8: дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12

[00361] Схема дозирования теклистамаба п/к представляет собой дозу RP2D, состоящую из 2 повышающих доз (0,06 и 0,3 мг/кг) с последующей еженедельной лечебной дозой 1,5 мг/кг.

5 **[00362]** Рандомизация будет стратифицирована по выбору исследователя (DPd или DVd), стадии скрининга по ISS (I по сравнению II и по сравнению III), предшествующему воздействию моноклональных антител к CD38 и количеству предшествующих линий терапии (1 по сравнению с 2 или 3).

10 **[00363]** Оценка исследования

[00364] Оценки эффективности

[00365] Оценки эффективности будут проводиться по критериям IMWG (2016), как определено в протоколе, с применением данных, полученных из сыворотки, мочи, костного мозга и при визуализации (если применимо). Ответы или

15 прогрессирование будут оценивать исследователи с применением валидированного алгоритма и Независимый наблюдательный комитет (IRC).

[00366] Оценки по фармакокинетике и иммуногенности

[00367] Будут выборочно взяты образцы крови с целью измерения концентраций теклистамаба в сыворотке (только группа А [Тес-Dara]) и даратумумаба (обе группы лечения) для ФК-анализов. Может быть проведен популяционный ФК-анализ и результаты будут представлены отдельно. Обнаружение и определение характеристик антител против лекарственных средств (теклистамаба и даратумумаба) будут проводиться с применением валидированных или соответствующим образом квалифицированных методов анализа.

[00368] Фармакодинамические и исследовательские оценки биомаркеров

[00369] У участников в обеих группах лечения будут собирать периферическую кровь и аспират костного мозга. Оценки биомаркеров будут сосредоточены на следующих целях: 1) оценка фармакодинамических биомаркеров, указывающих на механизм действия теклистамаба и даратумумаба; 2) определение способности исследуемого лечения индуцировать и поддерживать негативный статус MRD; 3) исследование биомаркеров ответа/резистентности на клетках миеломы (например, уровни экспрессии ВСМА, CD38 и PD-L1) и на иммунных клетках (например, маркеры активации/истощения на Т-клетках) и 4) определение благоприятного клинического эффекта исследуемого лечения у участников с цитогенетическими изменениями или другими молекулярными подтипами высокого риска.

[00370] Оценки безопасности

[00371] Безопасность теклистамаба в комбинации с даратумумабом п/к будет оцениваться с помощью физических осмотров, неврологических обследований, показателя общего состояния по шкале ECOG, клинических лабораторных анализов, основных показателей жизнедеятельности и мониторинга НЯ. Степень тяжести НЯ будет оцениваться с помощью NCI-CTCAE версии 5.0, за исключением классификации CRS и ICANS, которая будет оцениваться на основе рекомендаций ASTCT. Будет регистрироваться применение сопутствующих лекарственных средств.

[00372] Статистические способы

[00373] Основной популяцией для анализа эффективности является популяция «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению» (ITT), которая будет включать в себя всех рандомизированных участников. Выборка для оценки безопасности состоит из всех рандомизированных участников, получавших какое-либо исследуемое лечение. Стратифицированный логранговый критерий,

методы Каплана — Мейера и стратифицированная регрессия Кокса с лечением в качестве единственной объясняющей переменной будут применяться для анализа первичной конечной точки эффективности PFS. Для вторичных конечных точек бинарного типа (например, общий ответ, VGPR или лучше, CR и негативный статус MRD) будут применяться стратифицированные тесты Кохрана — Мантеля — Хенселя. Для вторичных конечных точек времени до наступления события (например, OS, PFS2, время до ухудшения исходов, сообщаемых пациентами, и время до следующего лечения) будут приняты методы, аналогичные PFS. Один промежуточный анализ запланирован для PFS после 218 событий PFS (затратная альфа-функция О'Брайена — Флеминга). Окончательный анализ PFS будет проведен после того, как будет зарегистрировано 335 событий PFS. Окончание исследования определяется окончательным анализом OS (общей выживаемости), который произойдет при более раннем из 335 событий или через 5 лет после рандомизации последнего участника.

15 **[00374]** Специалистам в данной области техники будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения допускают множество изменений и модификаций и что такие изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемые пункты формулы изобретения включают в себя

20 все указанные эквивалентные вариации, которые соответствуют истинной сущности и объему настоящего изобретения.

[00375] Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

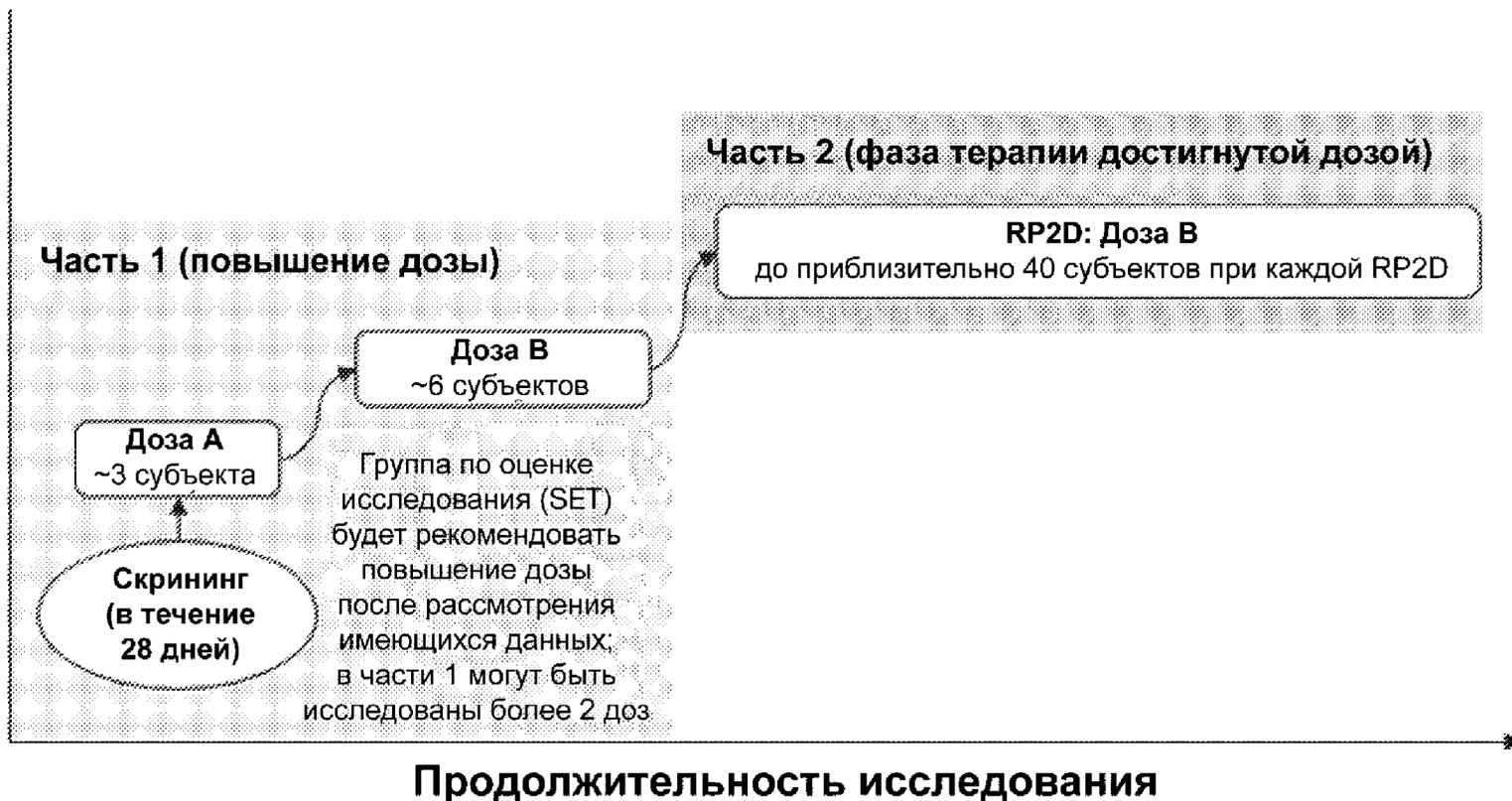
1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
 - (1) введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 200 мкг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
 - (2) введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1200 мг до 2400 мг каждые 1–4 недели.
2. Способ по п. 1, включающий:
 - (1) подкожное введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе от 1 мг/кг до 6 мг/кг или от 60 мг до 600 мг каждые 1–4 недели, и
 - (2) подкожное введение субъекту антитела к CD38 в дозе от 1600 мг до 2000 мг каждые 1–4 недели.
3. Способ по п. 2, дополнительно включающий подкожное введение субъекту биспецифического антитела ВСМАхCD3 в дозе менее 0,5 мг/кг перед этапом (1).
4. Способ по п. 2 или 3, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 5, 5,5 или 6 мг/кг, или в фиксированной дозе 60, 100, 150, 200, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600 мг, или в любой дозе от 1 мг до около 600 мг один раз в неделю или один раз в две недели.
5. Способ по п. 4, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг еженедельно, 3,0 мг/кг еженедельно или один раз в две недели, 6,0 мг/кг ежемесячно, 60–150 мг еженедельно, 150–300 мг один раз в две недели или 300–600 мг ежемесячно.
6. Способ по п. 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 1,5 мг/кг или 60–150 мг еженедельно.
7. Способ по п. 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 3 мг/кг или 150–300 мг один раз в две недели.
8. Способ по п. 5, в котором биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят субъекту подкожно в дозе 6 мг/кг или 300–600 мг ежемесячно.

9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором антитело к CD38 вводят субъекту подкожно в дозе 1800 мг один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения.
- 5 10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения вместе с гHuPH20, например около 30 000 ед. гHuPH20.
11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит:
- 10 (1) BCMA-связывающий домен, содержащий переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20 соответственно, и переменную область легкой цепи (VL), имеющую определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 23 соответственно, и
- 15 (2) CD3-связывающий домен, содержащий VH, имеющую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 и SEQ ID NO: 30 соответственно, и VL, имеющую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 и SEQ ID NO: 33 соответственно.
- 20 12. Способ по п. 11, в котором BCMA-связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 24, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 25; причем CD3-связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 35.
- 25 30 13. Способ по п. 10, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит первую тяжелую цепь (HC1), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 26, первую легкую цепь (LC1), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 27, вторую тяжелую цепь (HC2), имеющую

аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 36, и вторую легкую цепь (LC2), имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 37.

14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором антитело к CD38 содержит VH, имеющую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 соответственно, и VL, имеющую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 аминокислотных последовательностей с SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13 соответственно.
15. Способ по п. 14, в котором антитело к CD38 содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 6, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 7.
16. Способ по любому из пп. 1–15, причем рак представляет собой множественную миелому.
17. Способ лечения множественной миеломы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
- 15 (i) подкожное введение субъекту 1,5 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в неделю с недели 1 по неделю 8 лечения, и 3,0 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в две недели, и/или 6,0 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 один раз в месяц после недели 8 лечения, и
- 20 (ii) подкожное введение субъекту 1800 мг антитела к CD38 один раз в неделю в течение периода лечения с недели 1 по неделю 8, один раз в две недели в течение периода лечения с недели 9 по неделю 24 и один раз в четыре недели после недели 24 лечения,
- 25 причем биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 26, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 27, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 36 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 37, и при этом антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.
18. Способ по п. 17, дополнительно включающий подкожное введение субъекту 30 0,06 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 2 лечения и 0,3 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3 в день 4 лечения перед первоначальным подкожным введением 1,5 мг/кг биспецифического антитела ВСМАхCD3.

19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором субъект получил по меньшей мере одно предшествующее лечение в отношении множественной миеломы или у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к по меньшей мере одному предшествующему лечению, причем предшествующее лечение может включать по меньшей мере одно из ингибитора протеасом (ИП) или иммуномодулирующего препарата (IMiD).
- 5
20. Способ по п. 16, в котором у субъекта наблюдается рефрактерность или рецидив по отношению к лечению, выбранному из группы, состоящей из антитела к CD38, леналидомида, бортезомиба, помалидомида, карфилзомиба, элтузумаба, иксазомиба, изатуксимаба, мелфалана и талидомида или любой их комбинации, причем предпочтительно у субъекта наблюдается рефрактерность к леналидомиду.
- 10
21. Способ по любому из пп. 1–20, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического средства, такого как помалидомид и/или дексаметазон.
- 15
22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором лечение приводит к активации Т-клеток, такой как увеличение по меньшей мере одного из CD25, PD-1, CD38 на Т-клетках CD4 и CD8, или лечение приводит к увеличению частоты по меньшей мере Т-клеток CD38⁺ CD8⁺, Т-клеток CD38⁺ CD4⁺ и Т-регуляторных Т-клеток.
- 20



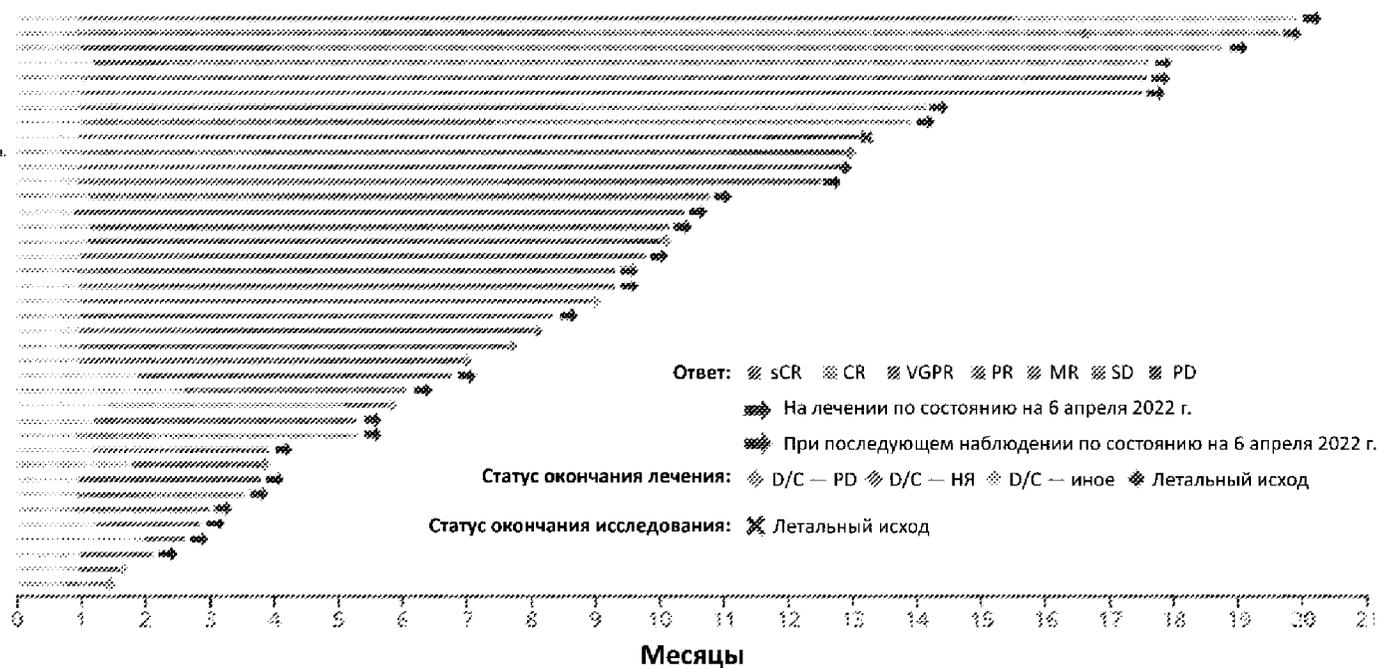
Сокращения: RP2D — рекомендованная доза для фазы 2.

ФИГ. 1

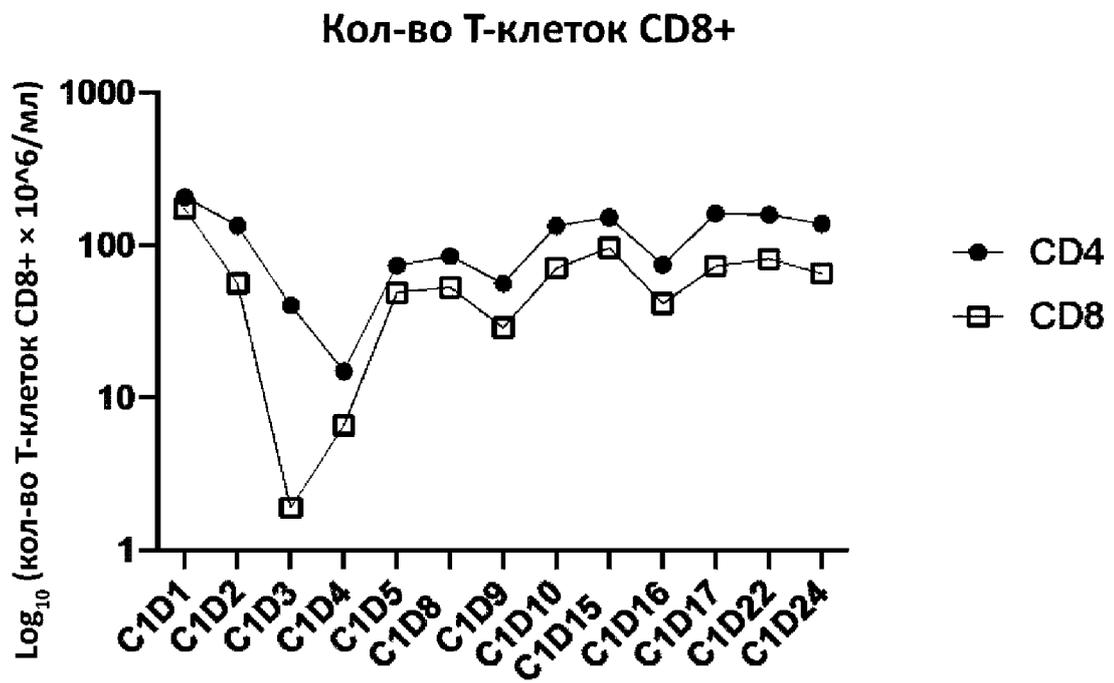
Тес + dara (n = 39)

Уровень дозы (мг/кг)

1,5, 1 в/нед
 1,5, 1 в/нед
 1,5, 1 в/нед
 3,0, 1 в/нед
 3,0, 1 в/нед, рефр. к пяти препаратам; ВСМА-эксп.
 3,0, 1 в/нед, CD38-эксп.
 1,5, 1 в/нед, рефр. к пяти препаратам
 1,5, 1 в/нед, рефр. к трем препаратам
 1,5, 1 в/нед, рефр. к пяти препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к пяти препаратам; ВСМА-эксп.
 1,5, 1 в/нед
 1,5, 1 в/нед, рефр. к трем препаратам
 3,0, 1 в/нед, CD38-эксп.
 1,5, 1 в/нед
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к трем препаратам
 1,5, 1 в/нед, рефр. к CD38
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к трем препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к пяти препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к трем препаратам
 1,5, 1 в/нед, рефр. к трем препаратам
 3,0, 1 в/2 нед
 1,5, 1 в/нед, рефр. к пяти препаратам; ВСМА-эксп.
 1,5, 1 в/нед, рефр. к пяти препаратам; ВСМА-эксп.
 1,5, 1 в/нед
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к трем препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к CD38
 1,5, 1 в/нед, рефр. к трем препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к пяти препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к пяти препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к пяти препаратам
 3,0, 1 в/2 нед
 3,0, 1 в/2 нед, CD38-эксп.
 3,0, 1 в/2 нед
 3,0, 1 в/2 нед, CD38-эксп.
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к трем препаратам
 3,0, 1 в/2 нед, CD38-эксп.
 3,0, 1 в/2 нед
 3,0, 1 в/2 нед
 3,0, 1 в/2 нед, рефр. к CD38
 1,5, 1 в/нед, рефр. к трем препаратам



ФИГ. 2

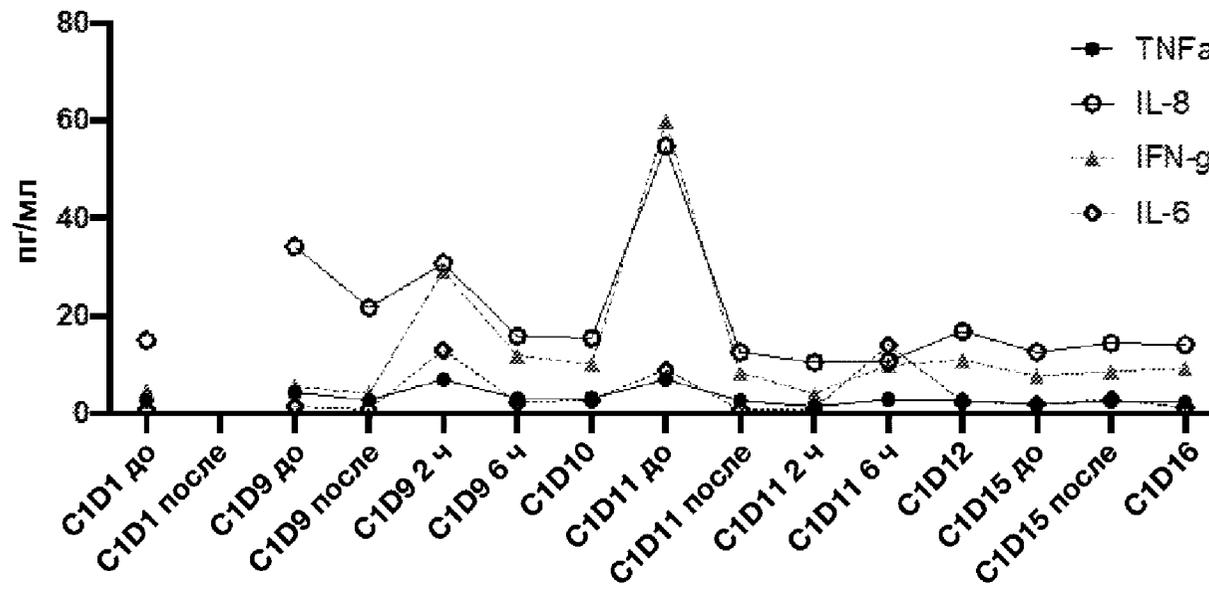


ФИГ. 3



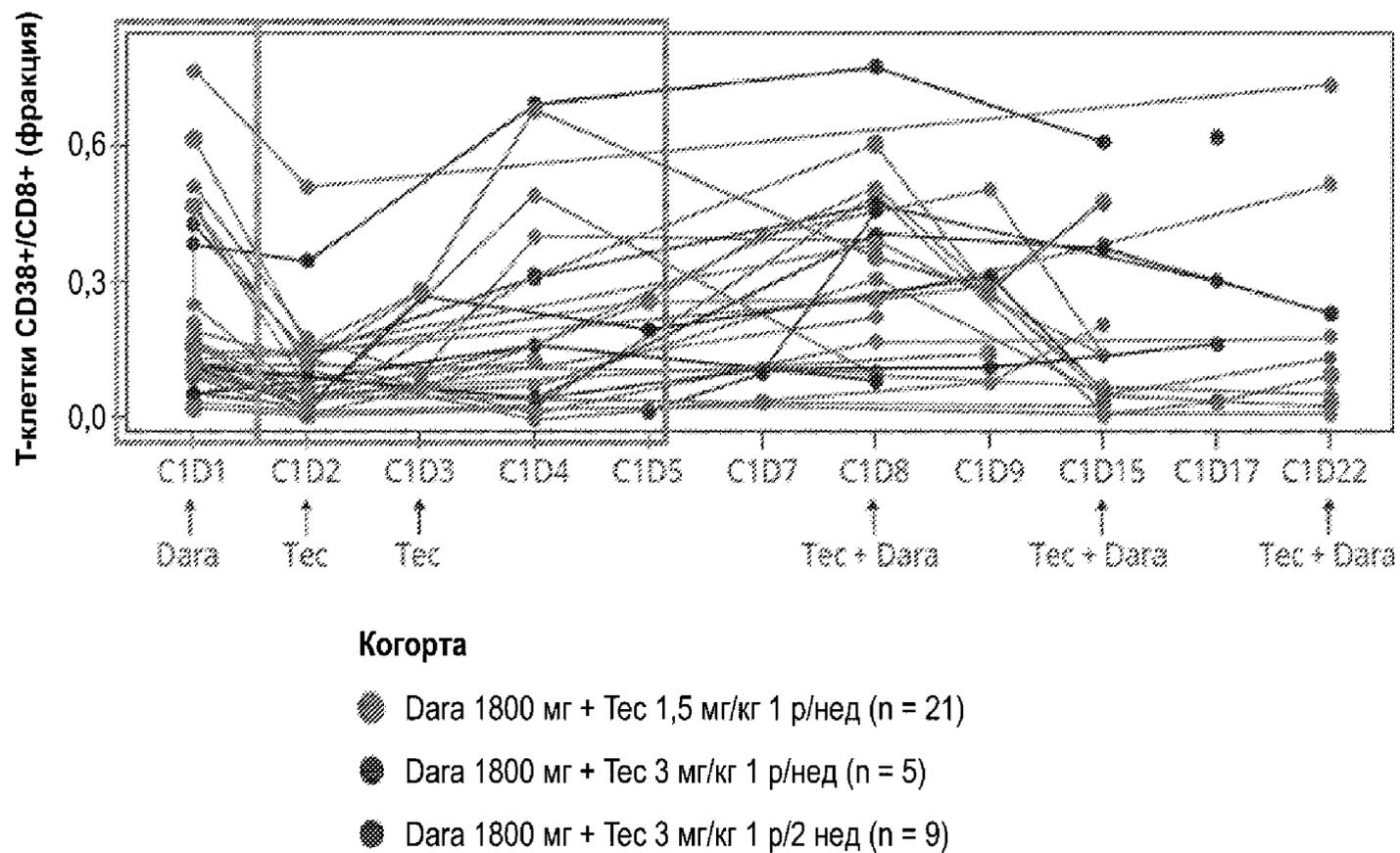
ФИГ. 4

Цитокины

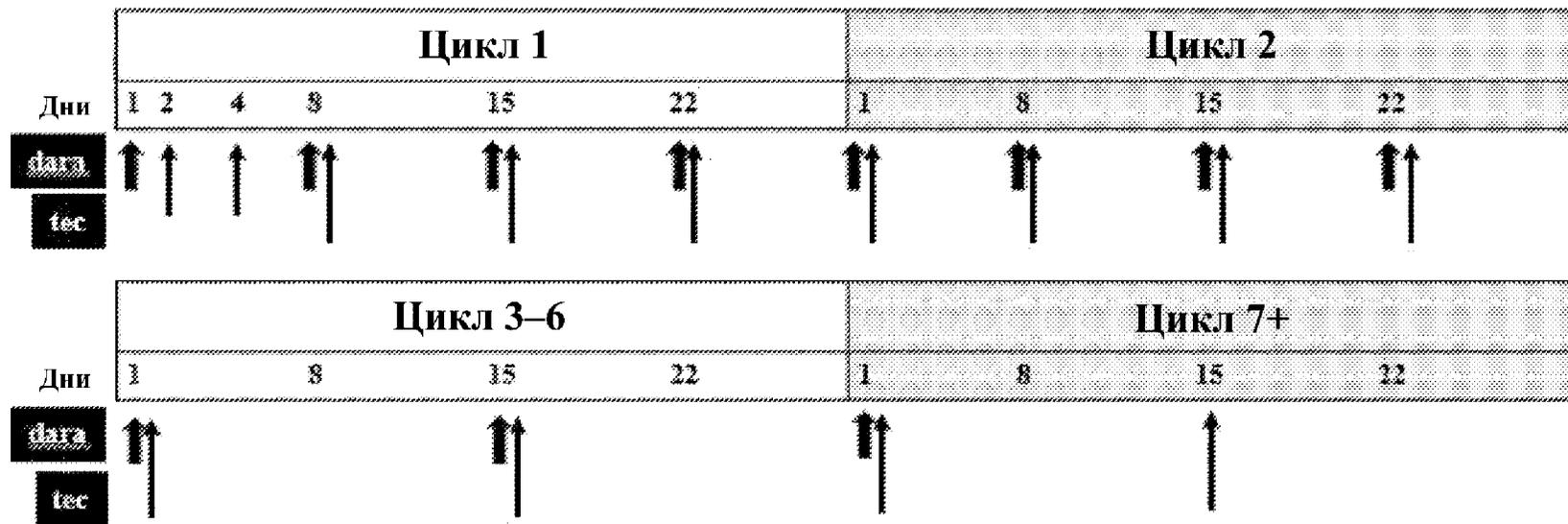


ФИГ. 5

Фармакодинамика введения tec + dara



ФИГ. 6



ФИГ. 7