

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491138

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.04

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/573* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.11.03

(54) СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИТЕЛАМИ К CD38

(31) 63/275,157; 63/280,791; 63/288,785;  
63/394,726

(72) Изобретатель:  
Хеллеманс Петер (BE), Ци Мин (US)

(32) 2021.11.03; 2021.11.18; 2021.12.13;  
2022.08.03

(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)

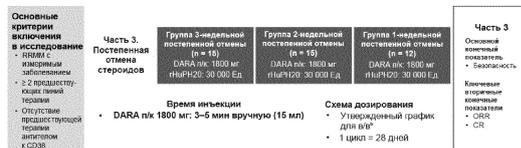
(33) US

(86) PCT/IB2022/060616

(87) WO 2023/079494 2023.05.11

(71) Заявитель:  
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(57) Изобретение относится к способам лечения гематологической злокачественной опухоли, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и кортикостероида в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем режим дозирования включает в себя уменьшение, прекращение или уменьшение с последующим прекращением введения кортикостероида субъекту. Настоящее описание также относится к способам лечения гематологической злокачественной опухоли, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и дозы кортикостероидов <0,01 мг/кг/день или эквивалентной в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли. Настоящее описание также относится к способам лечения гематологической злокачественной опухоли, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем режим дозирования приводит к уменьшению, прекращению или уменьшению и прекращению применения кортикостероида субъектом.



202491138

A1

202491138  
A1

## СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИТЕЛАМИ К CD38

5

### ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

**[0001]** Данная заявка содержит перечень последовательностей, который представлен в электронном виде посредством Центра патентов при Центре товарных знаков и патентов США как перечень последовательностей формата XML с именем файла JVI6648WOPCT1 SequenceListing.xml, датой создания 2 ноября 2022 г. и размером 39 Кб. Перечень последовательностей, представленный посредством Центра патентов, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

15

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0002]** CD38 представляет собой мембранный белок типа II, функцией которого является опосредованная рецепторами адгезия и сигнализация, а также опосредование мобилизации кальция посредством эктоферментативной активности, катализ образования циклической АДФ-рибозы (цАДФР) из НАД<sup>+</sup>, а также гидролиз цАДФР в АДФ-рибозу (АДФР). CD38 опосредует секрецию цитокинов, а также активацию и пролиферацию лимфоцитов (Funaro *et al.*, J Immunol. 145(8): 2390-96 (1990); Terhorst *et al.*, Cell 23(3): 771-80 (1981); Guse *et al.*, Nature 398: 70-73 (1999)), а благодаря своей НАД-гликогидролазной активности также регулирует уровни внеклеточного НАД<sup>+</sup>, который задействован в модуляции компартмента регуляторных Т-клеток (Adriouch *et al.*, Microbes Infect. 14(14):1284-92 (2012) и Chiarugi *et al.*, Nat Rev Cancer. 12(11):741-52 (2012)).

**[0003]** CD38 экспрессируется при ряде гематологических злокачественных опухолей, в том числе при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе, В-клеточной неходжкинской лимфоме, множественной миеломе и Т-клеточном ОЛЛ. CD38 также экспрессируется при В-клеточных нарушениях, таких как амилоидоз легких цепей, моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) и тлеющая множественная миелома (SMM).

**[0004]** В-клеточные злокачественные опухоли включают в себя хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз, мантийноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, множественную миелому, лимфому Ходжкина, волосатоклеточный лейкоз, первичную  
5 выпотную лимфому и СПИД-ассоциированную неходжкинскую лимфому. На долю злокачественных В-клеточных опухолей приходится более 85% диагностированных лимфом.

**[0005]** Множественная миелома (ММ) представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль, характеризующуюся латентным накоплением секреторных  
10 плазмочитов в костном мозге с низким пролиферативным индексом и увеличенным жизненным циклом. Заболевание в конечном счете поражает кости и костный мозг, что приводит к появлению множественных опухолей и поражений во всей скелетной системе. Приблизительно 1% всех видов рака и немного более 10% всех гематологических злокачественных опухолей могут быть отнесены к ММ. Вероятность  
15 появления ММ повышается у людей старшего возраста, при этом средний возраст на момент диагностирования составляет 61 год.

#### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0006]** Существует необходимость в дополнительной терапии на основе антител к CD38 для лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как ММ и  
20 другие В-клеточные злокачественные опухоли.

**[0007]** Описание по существу относится к способам, используемым для лечения гематологических злокачественных опухолей (например, гематологических злокачественных опухолей, таких как множественная миелома).

**[0008]** В одном аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и кортикостероида в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем режим дозирования включает в себя уменьшение, прекращение или уменьшение с последующим прекращением введения кортикостероида субъекту.

**[0009]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид содержит бетаметазон, кортизол, кортизон, дексаметазон, глюкокортикоид, гидрокортизон, метилпреднизолон (МР), преднизолон, преднизон, триамцинолон или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид содержит МР, дексаметазон, преднизон или их комбинацию.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на около 60%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на около 60%, затем на около 30%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

**[0012]** В некоторых вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, вводят однократно, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

**[0013]** В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 вводят один раз в неделю, каждые 2 недели или каждые 4 недели в течение 28-дневного цикла. В конкретных вариантах осуществления антитело к CD38 вводят один раз в неделю в течение цикла 1, каждые 2 недели в течение циклов 2–5 и затем каждые 4 недели.

**[0014]** В некоторых вариантах осуществления способ включает следующие этапы:

- a) введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- b) введение около 20 мг кортикостероида (например, дексаметазона) внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления способ включает следующие этапы:

введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в дни 1 и 2;

введение около 60 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 8; и

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления способ включает следующие этапы:

введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в дни 1 и 2;

5 введение около 60 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 8;

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в день 8;

10 введение около 30 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 15; и

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

**[0017]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологического рака у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;

20 введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8;

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8;

введение около 30 мг кортикостероида до введения дозы в день 15; и

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

25 **[0018]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологического рака у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед

гиалуронидазы гHuPH20 в дни 1, 8, 15 и 22;

30 введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;

введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8; и

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8

28-дневного цикла.

**[0019]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологического рака у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

- 5           а) введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед в дни 1, 8, 15 и 22; и
- б) введение около 20 мг кортикостероида до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

**[0020]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение 10 времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, при этом режим дозирования приводит к уменьшению, прекращению или уменьшению и прекращению применения кортикостероидов субъектом.

**[0021]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту 15 терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и дозы кортикостероидов  $< 2$  мг/кг/день или эквивалентной дозы в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления вводят дозу кортикостероидов  $< 0,05$  мг/кг/день или эквивалентную дозу.

**[0022]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту 20 терапевтически эффективного количества антитела к CD38 без сопутствующего введения кортикостероида в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли.

**[0023]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение 25 времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, при этом контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при дозе кортикостероидов  $\leq 2$  мг/кг/день или эквивалентной. В некоторых вариантах 30 осуществления контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при дозе кортикостероидов  $\leq 0,05$  мг/кг/день или эквивалентной.

**[0024]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту предшествующей терапии в течение 28-дневного цикла, включая:

- a) введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- b) введение около 20 мг кортикостероида (например, дексаметазона) внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

5 **[0025]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту предшествующей терапии в течение 28-дневного цикла, включая:

введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

10 введение около 100 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в дни 1 и 2;

введение около 60 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 8; и

15 введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

**[0026]** В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту предшествующей терапии в течение 28-дневного цикла, включая:

20 введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в дни 1 и 2;

25 введение около 60 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 8;

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в день 8;

30 введение около 30 мг кортикостероида (например, МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 15; и

введение около 20 мг кортикостероида (например, МР) перорально после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

**[0027]** В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CD38-положительную гематологическую злокачественную

опухоль. В определенных вариантах осуществления CD38-положительная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В конкретных вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

- 5 **[0028]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит
- a) определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2 и HCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 6, 7 и 8 соответственно; и/или
  - b) определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1),  
10 LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно.

**[0029]** В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 4, последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 5 или обе  
15 последовательности. В конкретных вариантах осуществления антитело к CD38 содержит последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 12, последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 13 или обе последовательности.

**[0030]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к подтипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В определенных вариантах осуществления  
20 антитело к CD38 относится к подтипу IgG1. В конкретных вариантах осуществления антитело к CD38 относится к подтипу IgG1/κ. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.

**[0031]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит гиалуронидазу. В конкретных вариантах осуществления  
25 гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу gHuPH20.

**[0032]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в фармацевтической композиции, содержащей от около 1200 мг до около 5000 мг антитела к CD38. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 1800 мг антитела к CD38.

30 **[0033]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит гиалуронидазу. В некоторых вариантах осуществления гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу gHuPH20. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около

750 Ед до около 75 000 Ед гиалуронидазы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 30 000 Ед гиалуронидазы.

**[0034]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 и гиалуронидазу вводят в комбинированной лекарственной форме.

5 **[0035]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы.

**[0036]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит:

10 около 4,9 мг L-гистидина;  
около 18,4 мг L-гистидина гидрохлорида моногидрата;  
около 13,5 мг L-метионина;  
около 6 мг полисорбата 20 (PS-20); и  
около 735,1 мг сорбита.

15 **[0037]** В некоторых вариантах осуществления pH фармацевтической композиции составляет около 5,5. В других вариантах осуществления pH фармацевтической композиции составляет около 5,6.

**[0038]** В некоторых вариантах осуществления общий объем фармацевтической композиции составляет около 15 мл.

20 **[0039]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят подкожно.

**[0040]** В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или более.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал терапии антителом к CD38.

25 **[0042]** В некоторых вариантах осуществления субъект получил по меньшей мере две предшествующие линии антимиеломной терапии. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере две предшествующие линии антимиеломной терапии включают ингибитор протеасом (ИП), введение иммуномодулирующего лекарственного средства (ИМЛС), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), поддерживающую терапию или их комбинацию. В конкретных вариантах осуществления ИМЛС представляет собой леналидомид. В некоторых вариантах осуществления ИП представляет собой бортезомиб, карфилзомиб или иксазомиб. В определенных вариантах осуществления ТГСК представляет собой аутологичную ТГСК. Две линии терапии включают ИМЛС и ИП.

30

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к по меньшей мере одной линии терапии.

5 **[0044]** В некоторых вариантах осуществления способ вызывает по меньшей мере частичный ответ у субъекта. В определенных вариантах осуществления частичный ответ у субъекта.

**[0045]** В некоторых вариантах осуществления способ вызывает по меньшей мере очень хороший частичный ответ у субъекта. В определенных вариантах осуществления вызывает полный ответ у субъекта. В конкретных вариантах осуществления способ вызывает строгий полный ответ у субъекта.

10 **[0046]** В некоторых вариантах осуществления способ улучшает один или более показателей результатов субъекта. В некоторых вариантах осуществления один или более показателей результатов включают выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа или по меньшей мере частичный ответ, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления один или более показателей  
15 результатов включают частичный ответ, очень хороший частичный ответ, полный ответ или строгий полный ответ.

**[0047]** В некоторых вариантах осуществления субъект испытывает улучшение одного или более показателей результатов, соответствующих субъекту, получающему  
20 введение антитела к CD38 и непрерывное введение кортикостероидов. Другими словами, разница в улучшении у субъекта, получавшего лечение способом, указанным в настоящем документе, и у субъекта, получавшего лечение без уменьшения или прекращения введения кортикостероидов, не является (статистически) значимой.

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается значительное улучшение одного или более показателей исхода по сравнению с субъектом,  
25 получающим введение антитела к CD38 и непрерывное введение кортикостероидов. Другими словами, у субъекта, получающего лечение способом, указанным в настоящем документе, и у субъекта, получающего лечение без уменьшения или прекращения введения кортикостероидов, наблюдается улучшение.

**[0049]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает  
30 введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают Т-клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR) (CAR-Т-клетка), природную клетку-киллер, экспрессирующую CAR (CAR-NK-клетка), макрофаг, экспрессирующий CAR (CAR-M-клетка), химиотерапевтический препарат,

биспецифическое антитело, ингибитор иммунных контрольных точек или их комбинацию.

5 **[0050]** В некоторых вариантах осуществления CAR-T-клетка (CART-клетка), CAR-NK-клетка или CAR-M-клетка является аллогенной. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, и при этом внутриклеточный сигнальный домен содержит компонент дзета-цепи гликопротеина CD3 на поверхности T-клетки.

10 **[0051]** В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с антигеном сопряженного с G-белком рецептора семейства C, группы 5, члена D (GPC5D). В определенных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с GPC5D и CD3. В конкретных вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат анти-GPC5D CAR-T клетки и анти-GPC5D CAR-NK клетки.

15 **[0052]** В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывает антиген созревания B-клеток (BCMA). В определенных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с BCMA и CD3. В конкретных вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат анти-BCMA CAR-T клетки и анти-BCMA CAR-NK клетки.

20 **[0053]** В конкретных вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек включает антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к PD-L2, антитело к LAG3, антитело к TIM3, антитело к CTLA-4 или их комбинацию.

25 **[0054]** В некоторых вариантах осуществления T-клеточный перенаправляющий агент содержит растворимое биспецифическое антитело (bsAb) или заякоренный в мембране химерный антигенный рецептор или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывает GPC5D. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело связывает GPC5D и CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывает BCMA. В  
30 определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело связывает BCMA и CD3.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0055]** Патент или файл заявки содержит по меньшей мере один цветной графический материал. Копии данного патента или публикации заявки на патент с цветным (-и) графическим (-и) материалом (-ами) можно получить после подачи соответствующей заявки и внесения оплаты.

5 **[0056]** Вышеизложенное будет очевидно из представленного ниже более подробного описания примеров осуществления, как проиллюстрировано на сопроводительных рисунках, на которых одинаковые номера позиций относятся к одним и тем же частям на разных проекциях. Графические материалы не обязательно выполнены в масштабе; вместо этого акцент сделан на иллюстрации принципов  
10 изобретения.

**[0057]** На Фиг. 1 показан дизайн исследования PAVO, часть 3. Пациенты получали либо схему с 3-недельной постепенной отменой, либо схему с 2-недельной постепенной отменой, либо схему с 1-недельной постепенной отменой. RRMM — рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома; DARA п/к —  
15 даратумумаб подкожно; гHuPH20 — рекомбинантная человеческая гиалуронидаза PH20; в/в — внутривенно; ORR — общая доля ответов; CR — полный ответ. Лекарственные средства, вводимые до и/или после введения, включали в себя ацетаминофен, дифенгидрамин, монтелукаст и метилпреднизолон. Один раз в неделю в циклах 1 и 2, каждые 2 недели в циклах 3–6 и затем каждые 4 недели.

20 **[0058]** На Фиг. 2A–2B показаны схемы с постепенной отменой кортикостероидов для каждой когорты. Пациенты в когорте с 3-недельной постепенной отменой переставали получать кортикостероиды к дню 22 цикла 1 (Фиг. 2A), пациенты в когорте с 2-недельной постепенной отменой переставали получать кортикостероиды к дню 15 цикла 1 (Фиг. 2B), и пациенты в группе с 1-недельной постепенной отменой  
25 переставали получать кортикостероиды к дню 8 цикла 1 (Фиг. 2B). C — цикл; CS — кортикостероиды; D — день; DEX — дексаметазон; DLT — ограничивающая дозу токсичность; в/в — внутривенно; MP — метилпреднизолон; п/о — перорально.

**[0059]** На Фиг. 3 показаны концентрации даратумумаба в сыворотке (мкг/мл) с течением времени (от исходного уровня до дня 22 цикла 1). Коробчатая диаграмма концентраций даратумумаба в сыворотке с течением времени в популяции, пригодной  
30 для оценки фармакокинетики.

**[0060]** На Фиг. 4 показаны концентрации даратумумаба в сыворотке (мкг/мл) с течением времени (от дня 1 цикла 2 и далее). Коробчатая диаграмма концентраций

даратумумаба в сыворотке с течением времени в популяции, пригодной для оценки фармакокинетики.

5 **[0061]** На Фиг. 5 показана доля ответов в общей выборке всех пациентов, получавших лечение. PR — частичный ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ; CR — полный ответ; ORR — общая доля ответов.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[0062]** Описание иллюстративных вариантов осуществления данного изобретения приведено ниже.

10 **[0063]** Несмотря на то, что иллюстративные варианты осуществления данного изобретения были конкретным образом представлены и описаны в данном документе, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в данное изобретение могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, без отступления от объема вариантов осуществления данного изобретения, охватываемых прилагаемой формулой изобретения.

15 **[0064]** В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящего описания изобретения приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Обсуждение документов, актов, материалов, устройств, изделий и т. п., которое было включено в настоящее описание, приведено с целью обеспечения контекста для  
20 настоящего изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

**[0065]** Изобретение по меньшей мере частично основано на открытии того, что лечение даратумумабом обеспечивает быструю постепенную отмену стероидов у  
25 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.

**[0066]** «Рецидив» относится к прогрессированию заболевания после первоначального ответа на предыдущее лечение, более чем через 60 дней после прекращения лечения. «Рефрактерное заболевание» относится к менее чем (<) 25-процентному (%) снижению М-белка или прогрессированию заболевания во время  
30 лечения или в течение 60 дней после прекращения лечения.

**[0067]** В одном аспекте изобретение относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и кортикостероида в

течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, при этом режим дозирования включает в себя уменьшение, прекращение или уменьшение с последующим прекращением введения кортикостероида пациенту.

**[0068]** В другом аспекте изобретение относится к способу лечения

5 гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем режим дозирования приводит к уменьшению, прекращению или уменьшению и прекращению применения кортикостероида пациентом.

10 **[0069]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и дозы кортикостероидов < 2 мг/кг/день или эквивалентной дозы в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли.

15 **[0070]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 без сопутствующего введения кортикостероида в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли.

20 **[0071]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, при этом контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при  
25 дозе кортикостероидов  $\leq 2$  мг/кг/день или эквивалентной.

### **Антитела к CD38**

**[0072]** Термин CD38 относится к белку CD38 (синонимы включают в себя: АДФ-рибозилциклазу 1, цАДФ-гидролазу 1, циклическую АДФ-рибозогидролазу 1). В некоторых вариантах осуществления CD38 представляет собой CD38 человека (SEQ ID  
30 NO: 1) Человеческий CD38 представляет собой одноцепочечный белок мембраны типа II с аминокислотными остатками 1–21, представляющими цитозольный домен, аминокислотными остатками 22–42, представляющими трансмембранный домен, и аминокислотными остатками 43–300, представляющими внеклеточный домен.

Человеческий CD38 имеет аминокислотную последовательность, которая показана в GenBank в порядке поступления NP\_001766. Аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 1–40 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности

SEQ ID NO:	Аминокислотные последовательности
1	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVLSILVLILVVVLA VVVPRWRQQWSGPGTTKRFP ETVLARCVKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCN KILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYADDLTCWGEFNTSKINYQSCPDWRKDC SNNPVSFVFKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTL EAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESII SKRNIQFSCKNIYRDPKFLQCVKNPEDSSCTSEI
2	SKRNIQFSCKNIYR
3	EKVQTL EAWVIHGG
4	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGLVT VSS
5	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK
6	SFAMS
7	AISGSGGGTTYADSVKG
8	DKILWFGEPVFDY
9	RASQSVSSYLA
10	DASN RAT
11	QQRSNWPPTF
12	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
13	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTL SKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
14	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIPFLGIANS AQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFDYWGQGLVTVSS AS
15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYNSYPRTFGQGTKVEIK
16	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPHDS DARY SPSFQGVTF SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYWYFDLWGRGTLVT VSS
17	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASN RASGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
18	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDP SNTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFA YWGQGLVT VSS
19	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYVYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFS GNSNGNTATLTISGTQA EADY YCQTYTGASLVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO:	Аминокислотные последовательности
20	QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGTIYPGDGDTG G YAQKFQ GKATLTADKSSKT VYMHLSLASEDSA VYYCARGDYYGSNSLDYWGQGTSV TVSS
21	DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRYIGV PDR FTGSGAGTDFTF TISSVQAEDLA VYYCQQHYSPPYTFGGG TKLEIK
22	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGV TIF YVDRLG YYPYIDSITGVT VNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARN WKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWG YYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDL SWL WNESTAL YPSIYLN TQQSPVAATLY VRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFA YTRIVFTDQVLKFLSQDEL VYTFGETVALGASGIVW GTL SIMRSMKSCLLLDN YMETILNPYIINVTLAAKMC SQVLCQEQQVCIRKNWNSSDYLHL NPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEK FYCSCYSTLSCKEKADV KDTDAVDVCIAD GVCIDAF LKPPMETE EPQIFY
23	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT NFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTA VYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT T VT VSS
24	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLES GV PARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFA VYYCQHSRDLPLTFGGG TKVEIK
25	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSKR YYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTA VYYCATNDDYWGQGT LVT VSS
26	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARF SGSGSGTDFTL TISSLEPEDFA VYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK
27	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGGWFGELAFDYWGQGT L V TVSS
28	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFA VYYCQQYGLPWTFGQGT KVEIK
29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHWVRQAPGKGLEWVA WISPYGGSTYY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVT VSS
30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR FSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQYL YHPATFGQGT KVEIK
31	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYA DTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARIKLGTVTTVDYWGQGT LVT VSS
32	QSALTQPASVSGSPQSITISCTGTSSDVGGINVSWYQQHPGKAPKLM IYDVSNRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTRVFGTGTKVT L
33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFD TANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARPGLAAA YDTGSLDYWGQGT LVT VSS
34	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARF SGSGSGTDFTL TISSLEPEDFA VYYCQQRNYWPLTFGQGT KVEIK
35	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLESVA YISGGGANTY YLDNVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCASP YLSYFDVWGQGT LVT VSS
36	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSDYLHWYQQKPGQAPRLLIKSASQSIGIPARFS GSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQNGHSFPYTFGQGT KLEIK
37	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKSPYAPLDYWGQGT LVT VSS
38	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQVNDYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARF SGSGSGTDFTL TISSLEPEDFA VYYCQQGGHAPITFGQGT KVEIK
39	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIYPGDGDIR YTQNFKGQVTISADK SISTA YLQWSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVQRNYFDYWGQGT TVT VSS
40	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICASENVGTFVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTG VPSR FSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCGQSYSPYTFGQGT KLEIK

**[0073]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 настоящего описания связывает человеческий CD38 (SEQ ID NO:1). В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 является специфичным для эпитопа человеческого CD38. Термин «эпитоп» относится к части антигена, с которой специфически связывается антитело. Как правило, эпитопы состоят из химически активных (таких как полярные, неполярные или гидрофобные) поверхностных группировок фрагментов, таких как боковые цепи аминокислот или полисахаридов, и могут иметь конкретные характеристики трехмерной структуры, а также конкретные характеристики заряда. Эпитоп может быть образован из непрерывных и/или прерывающихся аминокислот, формирующих конформационное пространственное звено. В случае прерывающегося эпитопа аминокислоты из разных участков линейной последовательности антигена подходят близко друг к другу в трехмерном пространстве посредством сворачивания молекулы белка. В определенных вариантах осуществления данного изобретения антитело к CD38 связывается по меньшей мере с областью SKRNIQFSCKNLYR (SEQ ID NO: 2) и областью EKVQTLEAWVINGG (SEQ ID NO: 3) человеческого CD38 (SEQ ID NO: 1). Антитела, связывающиеся с областью, имеющей последовательность SKRNIQFSCKNLYR (SEQ ID NO: 2), и областью, имеющей последовательность EKVQTLEAWVINGG (SEQ ID NO: 3) человеческого CD38 (SEQ ID NO: 1), могут быть получены, например, путем иммунизации мышей пептидами, имеющими аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 2 и 3, с помощью стандартных способов и описанных в данном документе способов и определения характеристик полученных антител в отношении связывания с пептидами, например, с использованием ИФА или исследования мутагенеза.

**[0074]** В настоящем документе термин «антитело к CD38» относится к молекуле иммуноглобулина, способной специфически связываться с CD38 через по меньшей мере один сайт распознавания антигена, расположенный в варибельной области молекулы иммуноглобулина. Как правило, антитело связывается с CD38 с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ) около  $1 \times 10^{-8}$  М или менее, например около  $1 \times 10^{-9}$  М или менее, около  $1 \times 10^{-10}$  М или менее, около  $1 \times 10^{-11}$  М или менее или около  $1 \times 10^{-12}$  М или менее, как правило, с  $K_D$ , которая по меньшей мере в сто раз ниже его  $K_D$  связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином).  $K_D$  можно измерять с помощью стандартных процедур. Однако антитела, специфично связывающиеся с CD38, могут иметь перекрестную реактивность в отношении других родственных антигенов, например в отношении такого же антигена других

биологических видов (гомологов), таких как обезьяна, например *Macaca fascicularis* (яванский макак), *Pan troglodytes* (шимпанзе) или *Callithrix jacchus* (обыкновенная игрунка, игрунка). В одном варианте осуществления антитело к CD38 связывается с эпитопом на человеческом CD38, который включает в себя аминокислотные остатки 233–246 и 267–280 CD38.

**[0075]** В настоящем документе термин «антитело» относится к полноразмерному антителу или антигенсвязывающему фрагменту полноразмерного антитела.

**[0076]** Полноразмерное антитело содержит две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, или их мультимеры (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (V<sub>H</sub>) и константную область тяжелой цепи (C<sub>H</sub>) (содержащую домены CH1, шарнирную область, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (V<sub>L</sub>) и константную область легкой цепи (C<sub>L</sub>). Области V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> можно дополнительно подразделять на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), между которыми расположены каркасные области (FR). Каждая V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> содержит три CDR и четыре сегмента FR, расположенные от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

**[0077]** «Определяющие комплементарность области (CDR)» представляют собой «антигенсвязывающие сайты» в антителе. CDR включает любую CDR, определенную известным в данной области способом идентификации остатков CDR антитела, например по Kabat (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, на основе вариабельности последовательностей, Wu & Kabat, *J Exp Med* 132:211-50 (1970), Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5<sup>th</sup> edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)), по Chothia («Гипервариабельные области» (HVR или HV) H1, H2, H3, L1, L2 и L3, Chothia & Lesk, *Mol Biol* 196:901-17 (1987), Chothia *et al.*, (1989) *Nature* 342:877)), по международной базе данных ImMunoGeneTics (IMGT) (стандартизированная нумерация и определение антигенсвязывающих сайтов, [www\\_imgt\\_org](http://www.imgt.org)), по определению AbM или по определению контакта. Соответствие между разграничениями областей CDR, HV и IMGT описано в Lefranc *et al.*, *Dev. Comparat. Immunol.* 27:55-77 (2003). См. также Al-lazikani *et al.*, *J Molec Biol* 273:927-48 (1997), Almagro, *J Mol Recognit* 17:132-43 (2004) и [hgmp.mrc.ac.uk](http://hgmp.mrc.ac.uk) и [bioinf.org.uk/abs](http://bioinf.org.uk/abs). Общедоступные и/или коммерчески доступные инструменты для идентификации каркасных и/или CDR-областей включают в себя

IgBlast ([www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/)), Scaligner ([drugdesigntech at www\\_scaligner\\_com/](http://drugdesigntech.com)), правила и/или инструменты IMGT ([www\\_imgt\\_org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html](http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html)), каноническое обозначение Chothia ([www\\_bioinf\\_org\\_uk/abs/Chothia\\_html](http://www.bioinf.org.uk/abs/Chothia.html)), нумерацию антигенных рецепторов и рецепторов Classification (ANARCI, [opig.stats.ox.ac.uk/webapps/newsabdab/sabpred/anarci/](http://opig.stats.ox.ac.uk/webapps/newsabdab/sabpred/anarci/)) или веб-сервер Paratome ([www\\_ofranlab\\_org/paratome/](http://www.ofranlab.org/paratome/), см. Kunik *et al*, *Nucleic Acids Research* 40(W1): W521-W524 (2012)). Если явным образом не указано иное, используемые в настоящем документе термины CDR, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 включают в себя CDR, определенные любым из способов, описанных выше, например по Kabat, Chothia & Lesk или IMGT. Определено, что два антитела имеют одинаковую CDR друг с другом в отношении HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3, если идентичность этой CDR определяют для обоих антител с использованием одного и того же способа.

- 15 **[0078]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит
- a) определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2 и HCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 6, 7 и 8 соответственно;
  - b) определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно; или
  - c) обе из a) и b).

- 20 **[0079]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит
- a) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 6, 7 и 8 соответственно; и
  - b) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно.

- 25 **[0080]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит аминокислотную последовательность VH, которая на по меньшей мере 90% идентична, например на около: 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 4.
- 30 В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательности составляет

около: 90–99,9%, 90–99,8%, 92–99,8%, 92–99,6%, 94–99,6%, 94–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%.

**[0081]** В настоящем документе термин «идентичный» или «имеет идентичность последовательностей» относится к степени, в которой две аминокислотные последовательности имеют одинаковые остатки в одинаковых положениях, когда последовательности выровнены для достижения максимального уровня идентичности, выраженного в процентах. Для выравнивания и сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность определяется как эталонная последовательность, с которой сравнивают испытываемые последовательности. Идентичность последовательности между эталонной и испытываемой последовательностями выражается как процент положений по всей длине эталонной последовательности, где эталонная и испытываемая последовательности разделяют одну и ту же аминокислоту при выравнивании эталонной и испытываемой последовательностей для достижения максимального уровня идентичности. В качестве примера, две последовательности считаются идентичными на 70%, если после выравнивания для достижения максимального уровня идентичности испытываемая последовательность имеет один и тот же аминокислотный остаток в 70% одинаковых положений по всей длине эталонной последовательности.

**[0082]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит аминокислотную последовательность переменного участка легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит аминокислотную последовательность VL, которая на по меньшей мере 90% идентична, например на около: 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 90–99,9%, 90–99,8%, 92–99,8%, 92–99,6%, 94–99,6%, 94–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%.

**[0083]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

- a) аминокислотную последовательностью VH, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 4;
- b) аминокислотную последовательностью VL, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 5; или
- c) обе из a) и b).

**[0084]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

- a) аминокислотную последовательностью VH, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 4; и
- b) аминокислотную последовательность VL, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 5.

5 **[0085]** В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 содержит:

- a) аминокислотную последовательность VH с SEQ ID NO: 4;
- b) аминокислотную последовательность VL с SEQ ID NO: 5; или
- c) обе из a) и b).

**[0086]** В конкретных вариантах осуществления антитело к CD38 содержит:

- 10
- a) аминокислотную последовательность VH с SEQ ID NO: 4; и
  - b) аминокислотную последовательность VL с SEQ ID NO: 5.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична, например на около: 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,  
15 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 12. В определенных вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 80–99,9%, 80–99,8%, 85–99,8%, 85–99,6%, 90–99,6%, 90–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления антитело к CD38 содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи  
20 SEQ ID NO:12.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит легкую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична, например на около: 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,  
25 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 13. В определенных вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 80–99,9%, 80–99,8%, 85–99,8%, 85–99,6%, 90–99,6%, 90–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления антитело к CD38 содержит легкую цепь с аминокислотной последовательностью  
30 SEQ ID NO:13.

**[0089]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

- a) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 12;

- b) легкую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 13; или
- c) обе из а) и b).

**[0090]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

- 5 a) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 12; и
- b) легкую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 13.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

- 10 a) аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 12;
- b) аминокислотную последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 13; или
- c) обе из а) и b).

**[0092]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

- 15 a) аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 12; и
- b) аминокислотную последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 13.

**[0093]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3:

- 20 a) VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;
- b) VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;
- c) VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или
- d) VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

**[0094]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит аминокислотные последовательности VH и VL с:

- 25 a) SEQ ID NO: 14 и 15 соответственно;
- b) SEQ ID NO: 16 и 17 соответственно;
- c) SEQ ID NO: 18 и 19 соответственно; или
- d) SEQ ID NO: 20 и 21 соответственно.

**[0095]** Иммуноглобулины могут быть отнесены к пяти основным классам, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA дополнительно классифицируется как изотипы IgA1, IgA2. IgG дополнительно классифицируется как изотипы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных можно относить в зависимости от

аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко отличающихся типов, а именно каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ).

**[0096]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к подтипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к подтипу IgG1. Некоторые вариации существуют в пределах константного домена IgG1 (например, хорошо известные аллотипы) с вариациями в положениях 214, 356, 358, 422, 431, 435 или 436 (нумерация остатков в соответствии с нумерацией EU) (см., например, веб-ресурсы IMGT; набор IMGT (IG и TR); белки и аллели; аллотипы). Антитело к CD38 может относиться к любому аллотипу IgG1, например G1m17, G1m3, G1m1, G1m2, G1m27 или G1m28. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к подтипу  $\kappa$ . В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к подтипу IgG1/ $\kappa$ .

**[0097]** Антитело может быть любого вида, например мышинное антитело, человеческое антитело, химерное антитело (например, гуманизированное антитело). В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой человеческое антитело.

**[0098]** Термин «гуманизированные антитела» относится к антителам, у которых антигенсвязывающие сайты получены из видов, отличных от человека, а каркасы переменных областей получены из последовательностей человеческих иммуноглобулинов. Гуманизированные антитела могут включать в себя намеренно введенные мутации в каркасных областях, в результате чего каркасная область может не являться точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или последовательностей генов зародышевой линии.

**[0099]** Термин «человеческие антитела» относится к антителам, имеющим переменные области тяжелой и легкой цепей, в которых как каркасные области, так и антигенсвязывающие сайты получены из последовательностей человеческого происхождения. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константная область также получена из последовательностей человеческого происхождения. Антитела, в которых антигенсвязывающие сайты получены из видов, отличных от человека, не подходят под определение «человеческое антитело».

**[00100]** Человеческое антитело содержит переменные области тяжелой или легкой цепей, которые получены из последовательностей человеческого происхождения, если переменные области антитела получены из системы, в которой применяется человеческий иммуноглобулин зародышевого типа или перестроенные гены

иммуноглобулинов. Не имеющие ограничительного характера примеры систем включают в себя библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, и трансгенных не относящихся к человеку животных, таких как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов. Человеческое антитело обычно содержит аминокислотные отличия по сравнению с зародышевой линией человека или перестроенные последовательности иммуноглобулинов, обусловленные, например, соматическими мутациями природного происхождения, намеренными заменами в каркасной области или антигенсвязывающем сайте и заменами, введенными во время клонирования или рекомбинации VDJ у не относящихся к человеку животных. Как правило, аминокислотная последовательность человеческого антитела на по меньшей мере 80% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой зародышевой линией человека или перестроенным геном иммуноглобулина. Например, на около: 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична. В некоторых случаях человеческое антитело может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные из анализов человеческой каркасной последовательности (например, Knappik *et al.*, J. Mol. Biol. 296:57-86 (2000)), или синтетический HCDR3, включенный в библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге (см., например, Shi *et al.*, J. Mol. Biol. 397:385-96 (2010) и международную патентную публикацию № WO2009/085462).

**[00101]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой даратумумаб. Даратумумаб относится к подтипу IgG1/κ и описан в патенте США № 7,829,673. Даратумумаб содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:6, 7 и 8 соответственно; и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:9, 10 и 11 соответственно. Даратумумаб содержит аминокислотную последовательность VH с SEQ ID NO: 4 и аминокислотную последовательность VL с SEQ ID NO: 5. Даратумумаб содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 12 и аминокислотную последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 13.

**[00102]** В некоторых вариантах осуществления даратумумаб представляет собой даратумумаб марки DARZALEX<sup>®</sup> или биоаналог даратумумаба марки DARZALEX<sup>®</sup>. Даратумумаб может быть получен любым способом, известным в данной области и предназначенным для получения моноклональных антител, включая без ограничений продукцию гибридомы. Например, даратумумаб можно продуцировать в клеточной

линии млекопитающих (например, клеточной линии СНО) с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Даратумумаб и способы продукции даратумумаба дополнительно описаны, например, в WO2006099875, US7,829,673, US2015246123 и публикации de Weers *et al. J. Immunol.* 186: 1840-48 (2011), содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

**[00103]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит мутацию в по меньшей мере одном аминокислотном остатке, выбранном из остатков, соответствующих E345, E430, S440, Q386, P247, I253, S254, Q311, D/E356, T359, E382, Y436 и K447 в Fc-области тяжелой цепи человеческого IgG1, для повышения эффекторной функции. Не имеющие ограничительного характера примеры эффекторных функций включают в себя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP), связывание с рецептором комплемента опсонизированного антитела, опосредованное антителом, связывание C1q, активацию комплемента, комплементзависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (CDCC), комплементзависимую цитотоксичность (CDC), цитотоксичность, усиливаемую комплементом, отрицательную модуляцию, связывание Fc-гамма-рецептора, связывание FcRn, индукцию апоптоза, интернализацию, образование олигомеров (например, гексамеров), стабильность олигомеров (например, гексамеров), опсонизацию, связывание белка А и связывание белка G. Не имеющие ограничительного характера примеры мутаций, например мутаций, которые увеличивают образование гексамеров, стабильность гексамеров или и то и другое, можно найти в международных патентных публикациях № WO 13/004842 и WO 20/012036, полностью включенных в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой НехаBody-CD38 (GEN3014).

**[00104]** Другие не имеющие ограничительного характера примеры антител к CD38, которые можно использовать в способах настоящего изобретения, включают в себя mAb003, mAb024, MOR-202 (MOR-03087), изатуксимаб и антитела к CD38, описанные в международных патентных публикациях №№ WO05/103083, WO06/125640, WO07/042309, WO08/047242 и WO14/178820 и т. п. MAb003, содержащее аминокислотные последовательности VH и VL с SEQ ID NO: 14 и 15 соответственно, описано в патенте США № 7,829,673. MAb024, содержащее аминокислотные последовательности VH и VL с SEQ ID NO: 16 и 17 соответственно, описано в патенте США № 7,829,673. MOR-202 (MOR-03087), содержащее аминокислотные

последовательности VH и VL с SEQ ID NO: 18 и 19 соответственно, описано в патенте США № 8,088,896. Изатуксимаб, содержащий аминокислотные последовательности VH и VL с SEQ ID NO: 20 и 21 соответственно, описан в патенте США № 8,153,765. VH и VL mAb003, mAb024, MOR-202, или изатуксимаба, или их комбинации могут  
5 быть обозначены как IgG1/κ.

**[00105]** Антитела к CD38, применяемые в способах изобретения, могут также быть выбраны de novo, например, из библиотеки фагового дисплея, где фаг сконструирован таким образом, чтобы экспрессировать человеческие иммуноглобулины или их участки, такие как Fab, одноцепочечные антитела (scFv) или неспаренные или  
10 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.*, PITAS (USA) 95:6157-62 (1998); Hoogenboom & Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991); Marks *et al.*, J. Mol. Biol. 222:581 (1991)). Переменные домены, связывающие CD38, можно выделить, например, из библиотек фаговых  
15 дисплеев, экспрессирующих переменные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде слитных белков, связанных с белком оболочки бактериофага pIX, как описано в Shi *et al.*, J. Mol. Biol. 397:385-96 (2010) и в международной патентной публикации № WO09/085462. Библиотеки антител могут быть подвергнуты скринингу на связывание с внеклеточным доменом человеческого CD38; полученным  
20 положительным клоном дополнительно составляют характеристику; Fab выделяют из лизатов клона и затем клонируют в виде полноразмерных антител. Такое применение способов фагового дисплея для выделения человеческих антител принято в данной области. См., например: патенты США № 5,223,409, 5,403,484, 5,427,908, 5,571,698, 5,580,717, 5,885,793, 5,969,108, 6,172,197, 6,521,404, 6,544,731, 6,555,313, 6,582,915 и  
25 6,593,081.

**[00106]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 связывает человеческий CD38 с константой диссоциации ( $K_D$ ) менее около:  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-8}$ ,  $1 \times 10^{-9}$ ,  $1 \times 10^{-10}$ ,  $1 \times 10^{-11}$ ,  $1 \times 10^{-12}$ ,  $1 \times 10^{-13}$ ,  $1 \times 10^{-14}$  или  $1 \times 10^{-15}$  М в соответствии с определением посредством поверхностного плазмонного резонанса или KinExA,  
30 практикуемым специалистами в данной области. В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD38 человека с  $K_D$  менее около  $1 \times 10^{-8}$  М. В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD38 человека с  $K_D$  менее около  $1 \times 10^{-9}$  М.

**[00107]** Аппаратура KinExA, анализы посредством ELISA или конкурентного связывания известны специалистам в данной области. Измеренное значение аффинности взаимодействия конкретного антитела/CD38 может изменяться при измерении в разных условиях (например, осмолярность, pH). Таким образом, измерения аффинности и других параметров связывания (например,  $K_D$ ,  $K_{on}$ ,  $K_{off}$ ), как правило, проводятся в стандартизированных условиях и с использованием стандартизированного буфера. Специалистам в данной области будет понятно, что внутренняя ошибка измерений аффинности, например, с применением оборудования Biacore 3000 или ProteOn (измеряемая как среднееквадратичное отклонение, SD), обычно может составлять 5–33% для измерений, проводимых в границах типичных пределов обнаружения. Следовательно, термин «около» в контексте  $K_D$  характеризует типичное среднееквадратичное отклонение в анализе. Например, типичное SD для  $K_D$ , равной  $1 \times 10^{-9}$  М, составляет до  $\pm 0,33 \times 10^{-9}$  М.

**[00108]** Термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части молекулы иммуноглобулина (например, антитела), которая сохраняет антигенсвязывающие свойства родительского полноразмерного антитела. Не имеющие ограничительного характера примеры антигенсвязывающих фрагментов включают в себя HCDR1, 2 и/или 3, LCDR1, 2 и/или 3, область  $V_H$ , область  $V_L$ , фрагмент Fab, фрагмент  $F(ab')_2$ , фрагмент Fd, фрагмент Fv и доменное антитело (dAb), состоящее из одного домена  $V_H$  или одного домена  $V_L$ . Домены  $V_H$  и  $V_L$  могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены  $V_H/V_L$  соединяются в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены  $V_H$  и  $V_L$  экспрессируются отдельными цепочками антител с образованием одновалентного антигенсвязывающего сайта, таких как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело. См., например, международные патентные публикации № WO1998/44001, WO1988/01649, WO1994/13804 и WO1992/01047.

**[00109]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой человеческое моноклональное антитело (mAb) или его антигенсвязывающий фрагмент.

**[00110]** Термин «антитело к CD38» подразумевается в широком смысле и включает в себя мультипаратопные антитела; моноспецифические и мультиспецифические (например, биспецифические) антитела; моноклональные антитела (включая мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные антитела); димерные, тетрамерные и мультимерные антитела; одноцепочечные антитела; доменные антитела и любую

другую модифицированную или сконструированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности.

**[00111]** «Моноклональным антителом» называется популяция антител с одинаковым аминокислотным составом в каждой тяжелой и каждой легкой цепи за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть одновалентным, двухвалентным или мновалентным. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим (например, биспецифическим). Моноспецифические антитела связывают один антигенный эпитоп. Термин «моноклональное антитело» включает в себя мультиспецифическое антитело, например биспецифическое антитело или триспецифическое антитело.

**[00112]** Термин «мультиспецифический» относится к антителу, которое специфически связывает по меньшей мере два разных антигена или по меньшей мере два разных эпитопа в пределах антигенов, например три, четыре или пять разных антигенов или эпитопов. Термин «биспецифический» относится к антителу, которое специфически связывает два разных антигена или два разных эпитопа в пределах одного антигена.

**[00113]** Термин «выделенное антитело» относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которое по существу свободно от других антител, имеющих различные антигенные специфичности (например, выделенное антитело к CD38 по существу свободно от антител, которые специфически связывают антигены, отличные от человеческого CD38). В случае биспецифического антитела биспецифическое антитело специфически связывает два представляющих интерес антигена и по существу не содержит антител, специфично связывающих антигены, отличные от двух представляющих интерес антигенов. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 является на по меньшей мере 80% чистым, например на около: 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% чистым.

**[00114]** Термин «рекомбинантный» относится к антителам и другим белкам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными методами.

**[00115]** Термин «вариант» относится к полипептиду или полинуклеотиду, который отличается от эталонного полипептида или эталонного полинуклеотида одной или

более модификациями, например заменами, вставками, делециями или их комбинацией.

### **Фармацевтические композиции**

#### *Антитело к CD38*

- 5 **[00116]** В способах описания антитело к CD38 может быть представлено в приемлемой фармацевтической композиции.
- [00117]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 1200 мг до около 5000 мг антитела к CD38, например около: 1200–4000, 1300–4000, 1300–3500, 1400–3500, 1400–3000, 1500–3000, 1500–2500, 1600–2500, 10 1600–2000, 1700–2000, 1700–1900 или 1800–1900 мг антитела к CD38. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около: 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 или 5000 мг антитела к CD38. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 1200, 1500, 15 1800 или 2000 мг антитела к CD38. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 1800 мг антитела к CD38.
- [00118]** Концентрация антитела к CD38, включенного в фармацевтические композиции, может варьировать. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 1 мг/мл до около 180 мг/мл антитела к CD38, например около: 2–180, 2–175, 5–175, 5–170, 10–180, 10–170, 10–165, 20–165, 20 20–160, 20–140, 20–120, 40–160, 40–155, 40–120, 60–155, 60–150, 60–120, 80–150, 80–145, 80–120, 100–145, 100–140, 100–120, 110–140, 110–135, 115–135, 115–130, 120–130 мг/мл антитела к CD38.
- [00119]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция 25 содержит около: 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 или 180 мг/мл антитела к CD38. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 100 мг/мл антитела к CD38. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 140 мг/мл антитела к CD38. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая 30 композиция содержит около 120 мг/мл антитела к CD38.
- [00120]** Антитело к CD38 может быть лиофилизировано для хранения и восстановлено в соответствующем носителе перед использованием. Была доказана

эффективность этого метода для стандартных белковых препаратов, с ним также можно использовать хорошо известные методики лиофилизации и восстановления.

### *Гиалуронидаза*

- 5 **[00121]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, приемлемая для применения в способе описания, предназначена для подкожного введения. Не имеющие ограничительного характера примеры составов для подкожного введения, включают в себя растворы, суспензии, эмульсии и сухие продукты, которые можно растворять или суспендировать в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции.
- 10 **[00122]** При подкожном введении более больших объемов, которые обычно необходимы для растворов и композиций антител, проблемой является внеклеточный матрикс подкожной ткани. Пространство снаружи адипоцитов в гиподерме является не жидкостью, а твердым внеклеточным матриксом из коллагеновых фибрилл, встроенных внутри богатого гликозаминогликаном вязкоэластичного геля, который
- 15 гасит конвективные силы. Внеклеточный матрикс ограничивает объем лекарственного средства, который можно вводить в один участок, а также скорость и количество, которые достигают сосудистого компартмента. Гиалуронидаза представляет собой фермент, который разлагает гиалуроновую кислоту (ЕС 3.2.1.35) и снижает вязкость гиалуронана во внеклеточном матриксе, повышая таким образом проницаемость
- 20 тканей. Таким образом, комбинированный состав или совместное введение антитела с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой, такой как гHuPH20, позволило увеличить объемы инъекции и биодоступность при подкожном введении.
- [00123]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит гиалуронидазу. В конкретных вариантах осуществления
- 25 гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу гHuPH20. гHuPH20 представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу (рекомбинантную HYLENEX<sup>®</sup>) и описана в международной патентной публикации № WO2004/078140. В некоторых вариантах осуществления гиалуронидаза представляет собой гHuPH20, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 22.
- 30 **[00124]** Ферментативная активность гиалуронидазы, включая гHuPH20, может быть определена в единицах на мл (Ед/мл) или по общей ферментативной активности в конкретном составе (Ед). Стандартное определение для одной единицы (Ед)

ферментативной активности представляет собой количество фермента, которое катализирует реакцию на 1 нмоль субстрата в минуту.

**[00125]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 750 Ед до около 75 000 Ед гиалуронидазы. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 7500 Ед до около 45 000 Ед гиалуронидазы. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 30 000 Ед до около 45 000 Ед гиалуронидазы.

**[00126]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около: 7 500, 8 000, 8 500, 9 000, 10 000, 15 000, 20 000, 21 000, 22 000, 23 000, 24 000, 25 000, 26 000, 27 000, 28 000, 29 000, 30 000, 31 000, 32 000, 33 000, 34 000, 35 000, 36 000, 37 000, 38 000, 39 000, 40 000, 41 000, 42 000, 43 000, 44 000, 45 000, 46 000, 47 000, 48 000, 49 000, 50 000, 55 000, 60 000, 65 000, 70 000 или 75 000 Ед гиалуронидазы. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 30 000 Ед/мл гиалуронидазы.

**[00127]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 50 Ед/мл до около 5000 Ед/мл гиалуронидазы, например около: 50–2000, 500–5000, 500–4000, 500–2000, 800–4000, 800–3500, 1000–5000, 1000–3500, 1000–3000, 1200–3000, 1200–2500, 1500–2500, 1500–2200, 1800–2200, 1800–2000, 2000–5000 Ед/мл.

**[00128]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около: 500 Ед/мл, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900 или 5000 Ед/мл гиалуронидазы.

**[00129]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 50 Ед/мл гиалуронидазы. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 500 Ед/мл гиалуронидазы. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 5000 Ед/мл гиалуронидазы. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 2000 Ед/мл гиалуронидазы.

**[00130]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около: 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000 или 5000 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы. В определенных вариантах

осуществления фармацевтическая композиция содержит около: 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000 или 5000 мг антитела к CD38 и около 45 000 Ед гиалуронидазы. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы.

5 **[00131]** Дополнительную информацию о даратумумабе и гиалуронидазе можно найти, например, в листке-вкладыше для DARZALEX FASPRO® ([www\\_janssenlabels\\_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf](http://www_janssenlabels_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf)), который включен в настоящий документ путем ссылки.

10 **[00132]** Выражение «фармацевтическая композиция» относится к продукту, который образован путем комбинирования антитела к CD38 и гиалуронидазы и включает в себя связанные и несвязанные комбинации.

**[00133]** Термин «связанные комбинации» относится к одной фармацевтической композиции, содержащей два или более соединений, например антитело к CD38 и гиалуронидазу, вводимых одновременно в форме одного элемента или дозы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к CD38 и гиалуронидазу, представляет собой связанную комбинацию.

15 **[00134]** Термин «несвязанная комбинация» относится к отдельным фармацевтическим композициям, причем каждая содержит одно или более соединений, например антитело к CD38 и гиалуронидазу, или единичным дозированным формам, вводимым в виде отдельных элементов одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничивающих временных рамок, причем такое введение обеспечивает эффективные концентрации двух соединений в теле субъекта. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая антитело к CD38 и гиалуронидазу, представляет собой несвязанную комбинацию.

#### *Фармацевтически приемлемый носитель*

**[00135]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

30 **[00136]** Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, за исключением активного ингредиента, который нетоксичен для субъекта. Фармацевтически приемлемый носитель включает в себя, без ограничений, буферный раствор, эксципиент, стабилизатор или консервант. Носитель может представлять собой разбавитель, адьювант, эксципиент или несущую

среду, с которыми вводят антитело к CD38. Такие несущие среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла минерального, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Например, можно применять 0,4%-й солевой раствор и 0,3%-й раствор глицина. Эти растворы стерильны и по существу не содержат твердых частиц. Стерилизацию проводят, используя стандартные, хорошо известные способы стерилизации (например, фильтрацию). Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как агенты, регулирующие pH, и буферные агенты, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие и окрашивающие агенты и т. д. Концентрация антител к CD38 в таком фармацевтическом составе может широко варьироваться, т. е. от менее около 0,5% до по меньшей мере около 1%, или до 15%, или 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% масс. Концентрация будет выбрана главным образом на основе требуемой дозы, объемов текучей среды, значений вязкости и т. д. в соответствии со способом введения. Приемлемые несущие среды и составы, включающие в себя другие человеческие белки, например человеческий сывороточный альбумин, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams и Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing: 691–1092 (например, страницы 958–89).

**[00137]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, приемлемая для применения в способах описания, дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых носителей. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, отличному от активного ингредиента, который нетоксичен для субъекта и не должен влиять на эффективность активного ингредиента. Фармацевтически приемлемый носитель включает в себя, без ограничений, примеры, широко используемые в области получения лекарственных средств и, в частности, получения лекарственных средств в виде антител. Носитель может представлять собой разбавитель, адъювант, эксципиент или несущую среду, с которыми вводят антитело к CD38. Такие несущие среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла минерального, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Например, можно применять 0,4%-й солевой раствор и 0,3%-й раствор глицина. Эти растворы стерильны и по существу не содержат твердых частиц. Стерилизацию проводят, используя

стандартные, хорошо известные способы стерилизации (например, фильтрацию).

Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как агенты, регулирующие pH, и буферные агенты, стабилизирующие, сгущающие,

5 смазывающие и окрашивающие агенты и т. д. Концентрация антител к CD38 в таком фармацевтическом составе может широко варьироваться, например, от менее около 0,5% до по меньшей мере около 1%, или до 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по массе. Концентрация будет выбрана главным образом на основе требуемой дозы, объемов текучей среды, значений вязкости и т. д. в соответствии с конкретным  
10 выбранным способом введения. Приемлемые несущие среды и составы, включающие другие человеческие белки, например, человеческий сывороточный альбумин, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Troy, D. V. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa. 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing стр. 691–1092, см., в частности, стр. 958–89.

15 **[00138]** Не имеющими ограничительного характера примерами фармацевтически приемлемых носителей являются растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и т. п., которые обладают физиологической совместимостью, такие как соли, буферы, антиоксиданты, сахараиды, водные или неводные носители,  
20 консерванты, смачивающие агенты, поверхностно-активные вещества или эмульгирующие агенты или их комбинации.

**[00139]** Не имеющими ограничительного характера примерами буферов, которые можно применять, являются уксусная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, янтарная кислота, фосфорная кислота, угольная кислота, яблочная кислота,  
25 аспарагиновая кислота, гистидин, борная кислота, трис-буферы, NEPPSO и NEPEP.

**[00140]** Не имеющими ограничительного характера примерами антиоксидантов, которые можно применять, являются аскорбиновая кислота, метионин, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, лецитин, лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит и винная  
30 кислота.

**[00141]** Не имеющими ограничительного характера примерами аминокислот, которые можно применять, являются гистидин, изолейцин, метионин, глицин, аргинин, лизин, L-лейцин, три-лейцин, аланин, глутаминовая кислота, L-треонин и 2-фениламин.

**[00142]** Не имеющими ограничительного характера примерами поверхностно-активных веществ, которые можно применять, являются полисорбаты (например, полисорбат-20 или полисорбат-80); полиоксамеры (например, полиоксамер 188); Triton; октилгликозид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетаин; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсаркозин; линолеил-, миристил- или цетилбетаин; лаурамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилбетаин (например, лаурамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилдиметиламин; натрия метилкокоил- или динария метилолеилтаурат; и поверхностно-активные вещества серии MONAQUA™ (Mona Industries, Inc., г. Патерсон, штат Нью-Джерси), полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль и сополимеры этилен- и пропиленгликоля (например, PLURONIC™ PF68 и т. д.).

**[00143]** Не имеющими ограничительного характера примерами консервантов, которые можно применять, являются фенол, м-крезол, п-крезол, о-крезол, хлоркрезол, бензиловый спирт, фенолмеркурнитрит, феноксиэтанол, формальдегид, хлорбутанол, хлорид магния, алкилпарабен (метил, этил, пропил, бутил и т. п.), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, дегидроацетат натрия и тиомерсал или их смеси.

**[00144]** Не имеющими ограничительного характера примерами сахаридов, которые можно применять, являются моносахариды, дисахариды, трисахариды, полисахариды, сахарные спирты, восстанавливающие сахара, невосстанавливающие сахара, такие как глюкоза, сахароза, трегалоза, лактоза, фруктоза, мальтоза, декстран, глицерин, декстран, эритрит, глицерин, арабит, силит, сорбит, маннит, мелибиоза, мелезитоза, рафиноза, маннотриоза, стахиоза, мальтоза, лактулоза, мальтулоза, глюцит, мальтит, лактит или изомальтулоза.

**[00145]** Не имеющими ограничительного характера примерами солей, которые можно применять, являются кислые аддитивные соли и основные аддитивные соли. Кислые аддитивные соли включают в себя соли, полученные из нетоксичных неорганических кислот, таких как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромоводородная, йодистоводородная, фосфористая и т. п., а также из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенолзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п. Основные аддитивные соли включают в себя соли, полученные из щелочноземельных металлов, таких как

натрий, калий, магний, кальций и т. п., а также из нетоксичных органических аминов, таких как N,N'-дибензилэтилендиамин, N-метилглюкамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, прокаин и т. п. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой хлорид натрия (NaCl).

5 **[00146]** Количества фармацевтически приемлемого (-ых) носителя (-ей) в фармацевтических композициях могут быть определены экспериментально на основании активностей носителя (-ей) и желаемых характеристик состава, таких как стабильность и/или минимальное окисление.

10 **[00147]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации от около 1 мМ до около 50 мМ, например около: 2–50, 2–40, 5–50, 5–40, 5–30, 5–20, 5–15, 5–10, 10–30 или 10–20 мМ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации около: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 15 48, 49 или 50 мМ. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации около 10 мМ. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит L-гистидин в концентрации около 2,1 мМ и L-гистидина гидрохлорида моногидрат в концентрации около 5,9 (например, 5,8–5,9) мМ.

20 **[00148]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит метионин в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл, например около: 0,1–4,5, 0,1–4,0, 0,1–2,5, 0,2–5,0, 0,2–4,0, 0,2–3,5, 0,3–3,5, 0,3–3,0, 0,4–3,0, 0,4–2,5, 0,5–2,5, 0,5–4,0, 0,5–3,0, 0,5–2,0, 0,6–2,0, 0,6–1,5, 0,7–1,5, 0,7–1,2, 0,8–1,2, 0,8–1,0, 1,0–3,0 или 1,0–2,0 мг/мл. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит метионин в концентрации около: 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 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, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5,0 мг/мл.

**[00149]** В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полисорбат.

30 **[00150]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-20 (PS-20). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит PS-20 в концентрации от около 0,01% (масс./об.) до около 0,1% (масс./об.), например около: 0,01–0,08%, 0,01–0,06%, 0,01–0,05%, 0,01–0,04%, 0,02–0,1%, 0,02–0,08%, 0,02–0,06%, 0,03–0,06%, 0,03–0,05%, 0,04–0,08% или 0,04–0,05% (масс./об.). В конкретных вариантах осуществления

фармацевтическая композиция содержит PS-20 в концентрации от около 0,04% (масс./об.).

**[00151]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-80 (PS-80). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит PS-80 в концентрации от около 0,01% (масс./об.) до около 0,08% (масс./об.), например около: 0,01–0,04%, 0,02–0,1%, 0,02–0,08% или 0,04–0,08% (масс./об.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит PS-80 в концентрации около: 0,01% (масс./об.), 0,02% (масс./об.), 0,03% (масс./об.), 0,04% (масс./об.), 0,05% (масс./об.), 0,06% (масс./об.), 0,07% (масс./об.), 0,08% (масс./об.), 0,09% (масс./об.) или 0,1% (масс./об.).

**[00152]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит PS-20 и PS-80. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит PS-20 и PS-80 в концентрации от около 0,01% (масс./об.) до около 0,08% (масс./об.), например около: 0,01–0,04%, 0,02–0,1%, 0,02–0,08% или 0,04–0,08% (масс./об.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит PS-20 и PS-80 в концентрации около: 0,01% (масс./об.), 0,02% (масс./об.), 0,03% (масс./об.), 0,04% (масс./об.), 0,05% (масс./об.), 0,06% (масс./об.), 0,07% (масс./об.), 0,08% (масс./об.), 0,09% (масс./об.) или 0,1% (масс./об.).

**[00153]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сахарид.

**[00154]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сахарид в концентрации от около 50 мМ до около 500 мМ, например около: 50–450, 50–400, 50–350, 60–500, 60–450, 70–450, 70–400, 80–400, 80–350, 90–350, 90–300, 100–450, 100–400, 100–350, 100–300, 150–400, 150–350, 200–350, 200–325, 225–325, 225–300, 250–300 или 250–275 мМ. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сахарид в концентрации около: 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 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 или 500 мМ.

**[00155]** В некоторых вариантах осуществления сахарид представляет собой сорбит.

**[00156]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сорбит в концентрации от около 50 мМ до около 500 мМ, например около: 50–450, 50–400, 50–350, 100–450, 100–400, 100–350, 100–300, 150–400, 150–350, 200–

350, 200–325, 225–325, 225–300, 250–300 или 250–275 мМ. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сорбит в концентрации около: 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 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 или 500 мМ. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сорбит в концентрации около 270 мМ.

**[00157]** В некоторых вариантах осуществления сахарид представляет собой сахарозу.

**[00158]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сахарозу в концентрации от около 50 мМ до около 500 мМ, например около: 50–450, 50–400, 50–350, 100–350 или 100–200 мМ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сахарозу в концентрации около: 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 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 или 500 мМ.

**[00159]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит маннит.

**[00160]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит маннит в концентрации от около 100 мМ до около 180 мМ, например около: 105–180, 105–175, 110–175, 110–170, 115–170, 115–165, 120–165, 120–160, 125–160, 125–155, 130–155, 130–150 или 140–180 мМ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит маннит в концентрации около: 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 мМ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит маннит в концентрации около 140 мМ.

**[00161]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит уксусную кислоту.

**[00162]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит уксусную кислоту в концентрации от около 1 мМ до около 50 мМ, например около: 2–50, 2–45, 5–45, 5–40, 10–40, 10–35, 15–35, 15–30 или 20–30 мМ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит уксусную кислоту в концентрации около: 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мМ. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит уксусную кислоту в концентрации около 25 мМ.

**[00163]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит NaCl.

**[00164]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит NaCl в концентрации от около 20 мМ до около 100 мМ, например около: 20–90, 30–90, 30–80, 40–80, 40–70 или 50–70 мМ. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит NaCl в концентрации около: 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мМ. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит NaCl в концентрации около 60 мМ.

**[00165]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ацетат натрия.

**[00166]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ацетат натрия в концентрации от около 10 мМ до около 50 мМ, например около: 15–50, 15–45, 20–45, 20–40, 25–40 или 25–35 мМ. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ацетат натрия в концентрации около: 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мМ. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ацетат натрия в концентрации около 30 мМ.

**[00167]** В некоторых вариантах осуществления pH фармацевтической композиции составляет от около pH 5,0 до около pH 7,0, например от около pH 5,0 до около pH 6,0, от около pH 5,3 до около pH 5,8. В определенных вариантах осуществления pH фармацевтической композиции составляет около 5,5. В других вариантах осуществления pH фармацевтической композиции составляет около 5,6.

**[00168]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель содержит гистидин, метионин, маннит, сорбит, полисорбат-20, полисорбат-80 или их комбинацию и одну или более солей (например, хлорид натрия (NaCl), ацетат натрия и т. д.), причем pH фармацевтической композиции составляет от 5 до 7.

**[00169]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

около 1800 мг даратумумаба,  
около 30 000 единиц рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20,  
около 4,9 мг L-гистидина,  
около 18,4 мг L-гистидина гидрохлорида моногидрата,  
около 13,5 мг L-метионина,  
около 6 мг полисорбата 20, и

около 735,1 мг сорбита,  
причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,5.

**[00170]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

5           около 120 мг/мл даратумумаба,  
            около 2000 Ед/мл рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20,  
            около 2,1 мМ л гистидина,  
            около 5,8 мМ L-гистидина гидрохлорида моногидрата,  
            около 6,0 мМ L-метионина,  
10          около 0,04% масс./об. полисорбата 20, и  
            около 270 мМ сорбита,  
            причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,5.

**[00171]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

15          около 1800 мг даратумумаба,  
            около 30 000 единиц рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20,  
            около 4,9 мг L-гистидина,  
            около 18,4 мг L-гистидина гидрохлорида моногидрата,  
            около 13,5 мг L-метионина,  
20          около 6 мг полисорбата 20, и  
            около 735,1 мг сорбита,  
            причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,6.

**[00172]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

25          около 120 мг/мл даратумумаба,  
            около 2000 Ед/мл рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20,  
            около 2,1 мМ л гистидина,  
            около 5,8 мМ L-гистидина гидрохлорида моногидрата,  
            около 6,0 мМ L-метионина,  
30          около 0,04% масс./об. полисорбата 20, и  
            около 270 мМ сорбита,  
            причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,6.

**[00173]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- а) от около 60 мг/мл до около 180 мг/мл (например, около 120 мг/мл) антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 маннита и около 0,04% масс./об. PS-20, при рН около 5,5; и
- 5 б) от около 30 000 Ед до около 45 000 Ед гиалуронидазы в 10 мМ L-гистидина, 130 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина, 0,02% масс./об. PS-80, при рН около 6,5.

**[00174]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- 10 а) от около 60 мг/мл до около 180 мг/мл (например, около 120 мг/мл) антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 маннита и около 0,04% масс./об. PS-20, при рН около 5,5; и
- б) около 30 000 Ед гиалуронидазы в 10 мМ L-гистидина, 130 мМ NaCl,
- 15 10 мМ L-метионина, 0,02% масс./об. PS-80, при рН около 6,5.

**[00175]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- а) от около 60 мг/мл до около 180 мг/мл (например, около 120 мг/мл) антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида
- 20 натрия, около 140 маннита и около 0,04% масс./об. PS-20, при рН около 5,5; и
- б) около 45 000 Ед гиалуронидазы в 10 мМ L-гистидина, 130 мМ NaCl, 10 мМ L-метионина, 0,02% масс./об. PS-80, при рН около 6,5.

**[00176]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- а) от около 1 мг/мл до около 180 мг/мл антитела к CD38;
- б) от около 50 Ед/мл до около 5000 Ед/мл гиалуронидазы;
- в) от около 5 мМ до около 50 мМ гистидина; и
- д) от около 50 мМ до около 400 мМ сорбита,
- 30 необязательно фармацевтическая композиция дополнительно содержит:
- е) от около 0,01% масс./об. до около 0,1% масс./об. PS-20; и/или
- ф) от около 0,1 мг/мл до около 2,5 мг/мл метионина.

**[00177]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- a) от около 100 мг/мл до около 140 мг/мл (например, около 120 мг/мл) антитела к CD38;
- b) от около 50 Ед/мл до около 5000 Ед/мл гиалуронидазы;
- c) около 10 мМ гистидина; и
- 5 d) от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита,  
необязательно фармацевтическая композиция дополнительно содержит:
- e) от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и
- f) от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина.

**[00178]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция  
10 содержит:

- a) около 120 мг/мл антитела к CD38;
- b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- 15 e) около 0,04% масс./об. PS-20; и
- f) около 1 мг/мл метионина; при pH около 5,5.

**[00179]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция  
содержит:

- a) около 120 мг/мл антитела к CD38;
- 20 b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- e) около 0,04% масс./об. PS-20; и
- f) около 2 мг/мл метионина; при pH около 5,5.

**[00180]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция  
содержит:

- a) около 120 мг/мл антитела к CD38;
- b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- 30 d) около 300 мМ сорбита;
- e) около 0,01% масс./об. PS-20; и
- f) около 2 мг/мл метионина; при pH около 5,5.

**[00181]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция  
содержит:

- a) около 120 мг/мл антитела к CD38;
- b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- 5 e) около 0,02% масс./об. PS-20; и
- f) около 2 мг/мл метионина; при рН около 5,5.

**[00182]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- a) около 120 мг/мл антитела к CD38;
- 10 b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- e) около 0,06% масс./об. PS-20; и
- f) около 2 мг/мл метионина; при рН около 5,5.

15 **[00183]** Фармацевтические композиции, содержащие антитело к CD38, можно получать любым известным в данной области способом в контексте настоящего описания. Например, антитело к CD38 можно смешивать с одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентом с получением раствора. Раствор можно

20 хранить в виде жидкости при температуре от около 2 °С до 8 °С в защищенном от воздействия света месте в соответствующем флаконе до введения субъекту.

**[00184]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию получают путем смешивания около 20 мг/мл антитела к CD38 с около 1,0 мг/мл гHuPH20 (75–150 кЕд/мл) перед введением смеси субъекту, причем антитело к CD38 находится в около 25 мМ ацетата натрия, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ

25 D-маннита, около 0,04% полисорбата-20 при рН около 5,5, а гHuPH20 находится в около 10 мМ L-гистидина, около 130 мМ NaCl, около 10 мМ L-метионина и около 0,02% полисорбата-80 при рН около 6,5.

### **Введение**

30 **[00185]** Термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, причем целью является замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или заболевания, такого как развитие или распространение опухоли или опухолевых клеток, либо обеспечение благоприятного или желательного клинического результата во время лечения. Преимущественные или желательные клинические

результаты включают в себя ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, отсутствие метастазов, облегчение или временное улучшение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и не обнаруживаемые. Термин «лечение» может также означать продление времени жизни по сравнению с ожидаемым в отсутствие лечения субъекта. К требующим лечения относятся субъекты, у которых уже отмечаются нежелательные физиологические изменения или заболевание, а также субъекты, склонные к физиологическим изменениям или заболеванию.

10 **[00186]** Даратумумаб показан для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой. Например, в качестве монотерапии у пациентов, которые получили по меньшей мере три предшествующих линии терапии, включая ингибитор протеасом (PI) и иммуномодулирующий агент, или которые являются дважды рефрактерными к PI и иммуномодулирующему агенту. Дополнительную информацию о даратумумабе можно  
15 найти, например, в листке-вкладыше для DARZALEX<sup>®</sup> ([www\\_janssenlabels\\_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf](http://www_janssenlabels_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf)), который включен в настоящий документ путем ссылки.

**[00187]** Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения  
20 желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела испытуемого, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у испытуемого требуемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации  
25 терапевтических средств включают в себя, например, улучшение самочувствия пациента, снижение опухолевой нагрузки, прекращение или замедление роста опухоли и/или отсутствие метастазирования раковых клеток в другие места организма.

**[00188]** Выражение «ингибирует рост» (например, в отношении опухолевых клеток) относится к определяемому снижению роста опухолевых клеток или опухолевой ткани  
30 *in vitro* или *in vivo* при приведении их в контакт с терапевтическим средством или комбинацией терапевтических или лекарственных средств по сравнению с ростом таких же опухолевых клеток или опухолевой ткани в отсутствие терапевтического средства или комбинации терапевтических лекарственных средств. Ингибирование

роста опухолевой клетки или опухолевой ткани *in vitro* или *in vivo* может составлять по меньшей мере около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 100%.

**[00189]** Антитело к CD38 можно также вводить профилактически, чтобы снизить риск развития рака, замедлить начало развития событий при прогрессировании рака и/или снизить риск рецидива в случае ремиссии рака. Это может быть особенно полезно для пациентов, у которых сложно локализовать опухоль, наличие которой установлено на основании других биологических факторов.

**[00190]** Способ введения антитела к CD38 может представлять собой любое приемлемое парентеральное введение. Не имеющие ограничительного характера примеры введения включают в себя внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, легочное, трансмукозальное (пероральное, интраназальное, интравагинальное, ректальное) и т. д.

**[00191]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят подкожно. Термин «подкожное введение» относится к введению под кожу, при котором лекарственное или терапевтическое средство вводят в слой ткани между кожей и мышцей. Лекарственное средство, вводимое посредством подкожного введения, обычно всасывается медленнее, чем при введении в вену.

**[00192]** Термин «доза» относится к информации о количестве терапевтического или лекарственного средства, которое должно быть принято пациентом, и частоте приема терапевтического средства субъектом. Термин «разовая доза» относится к объему или количеству терапевтического или лекарственного средства, которое необходимо принимать за один раз.

**[00193]** В некоторых вариантах осуществления доза антитела к CD38 составляет от около 10 мг до около 2400 мг на одно введение, например около: 10–2,400, 10–2,000, 20–2,000, 20–1,500, 50–1,500, 50–1,000, 100–1,000, 100–500 или 200–500 мг на одно введение. В определенных вариантах осуществления доза антитела к CD38 составляет около: 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300 или 2,400 мг на одно введение. В конкретных вариантах осуществления доза антитела к CD38 составляет около 1800 мг на одно введение.

**[00194]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят подкожно без рекомбинантной человеческой гиалуронидазы. В других вариантах осуществления антитело к CD38 вводят подкожно с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой.

**[00195]** Фармацевтические композиции для введения могут содержать около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед. гиалуронидазы. В некоторых вариантах

осуществления концентрация антитела к CD38 в фармацевтической композиции составляет около 120 мг/мл. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD38 и гиалуронидазу, можно вводить подкожно в брюшную область.

5 **[00196]** Фармацевтические композиции изобретения можно вводить в виде несвязанной комбинации. Фармацевтические композиции изобретения также можно вводить в виде связанной комбинации, например в виде единичной дозированной формы (или дозированной единичной формы). Связанные комбинации могут быть преимущественными в связи с простотой введения и однородностью дозы.

10 **[00197]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию (например, содержащую антитело к CD38 и гиалуронидазу) вводят общим объемом около: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 или 120 мл. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в общем объеме около: 80, 90, 100, 110 или 120 мл. В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в  
15 общем объеме около 10–20 мл, например около: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мл. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет общий объем около 15 мМ. Общий объем введения, как правило, меньше в случае связанных комбинаций по сравнению с несвязанными комбинациями.

20 **[00198]** Фармацевтические композиции изобретения также можно вводить в виде связанной комбинации, например в виде единичной дозированной формы.

**[00199]** В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма содержит:

антитело к CD38 в количестве от около 1200 мг до около 4000 мг и  
необязательно гHuPH20 в количестве от около 30 000 Ед до около 75 000 Ед.

25 **[00200]** В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма содержит:

антитело к CD38 в количестве от около 1200 мг до около 2400 мг и  
необязательно гHuPH20 в количестве от около 30 000 Ед до около 45 000 Ед.

30 **[00201]** В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма содержит:

антитело к CD38 в количестве от около 1200 мг до около 1800 мг и  
необязательно гHuPH20 в количестве от около 30 000 Ед до около 45 000 Ед.

**[00202]** В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма содержит:

антитело к CD38 в количестве от около 1200 мг до около 5000 мг (например, около 1800 мг),

гистидин в концентрации от около 5 мМ до около 15 мМ (например, около 7,9 мМ),

5 сорбит в концентрации от около 100 мМ до около 300 мМ (например, около 270 мМ),

PS-20 в концентрации от около 0,01% (масс./об.) до около 0,05% (масс./об.) (например, около 0,04% (масс./об)),

10 метионин в концентрации от около 0,8 мг/мл до около 2 мг/мл (например, около 0,9 мг/мл), и

необязательно гHuPH20 в количестве от около 30 000 Ед до около 75 000 Ед (например, около 30 000 Ед),

причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,5 или около 5,6.

15 **[00203]** В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма содержит:

антитело к CD38 в количестве от около 1200 мг до около 2400 мг (например, около 1800 мг),

20 гистидин в концентрации от около 5 мМ до около 10 мМ (например, около 7,9 мМ),

сорбит в концентрации от около 250 мМ до около 300 мМ (например, около 270 мМ),

PS-20 в концентрации около 0,03–0,05% (масс./об.) (например, около 0,04% (масс./об)),

25 метионин в концентрации от около 0,8–1 мг/мл (например, около 0,9 мг/мл), и

необязательно гHuPH20 в количестве от около 30 000 Ед до около 45 000 Ед (например, около 30 000 Ед),

30 причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,5 или около 5,6.

**[00204]** В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма содержит:

антитело к CD38 в количестве около 1800 мг,

гистидин в концентрации около 7,9 мМ,

сорбит в концентрации около 270 мМ,  
PS-20 в концентрации около 0,04% (масс./об.),  
метионин в концентрации около 0,9 мг/мл, и  
необязательно гHuPH20 в количестве около 30 000 Ед,  
5 причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,5 или около 5,6.

**[00205]** В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма содержит:

10 антитело к CD38 в количестве около 1800 мг,  
гистидин в концентрации около 7,9 мМ,  
сорбит в концентрации около 270 мМ,  
PS-20 в концентрации около 0,04% (масс./об.),  
метионин в концентрации около 0,9 мг/мл, и  
необязательно гHuPH20 в количестве около 45 000 Ед,  
15 причем рН фармацевтической композиции составляет около 5,5 или около 5,6.

**[00206]** В некоторых вариантах осуществления единичную дозированную форму фармацевтической композиции хранят в контейнере, выбранном из флакона, кассеты, шприца, предварительно заполненного шприца или одноразового шприца-ручки.

20 **[00207]** В некоторых вариантах осуществления общую дозу антитела к CD38 можно вводить субъекту в виде однократной подкожной инъекции или многократных подкожных инъекций, например 1, 2, 3, 4, 5 или более подкожных инъекций.

**[00208]** В некоторых вариантах осуществления каждая подкожная инъекция длится от около 1 минуты до около 60 минут, например около: 10–55, 15–55, 15–50, 20–50, 20–  
25 45, 25–45, 25–40, 30–40, 1–10, 1–9, 1–8, 1–7, 1–6, 1–5, 2–10, 2–9, 2–8, 2–7, 2–6, 2–5, 3–10, 3–9, 3–8, 3–7, 3–6 или 3–5 минут. В определенных вариантах осуществления каждая подкожная инъекция длится около: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 минут. В конкретных вариантах осуществления каждая подкожная инъекция длится от около 3 минут до около 5 минут.

30 **[00209]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят один раз в день, один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в месяц, один раз в 2 месяца, один раз в 3 месяца, один раз в 4 месяца, один раз в 6 месяцев, один раз в 9 месяцев в течение периода, составляющего один день, одну неделю, 2 недели, 3

недели, один месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год, 18 месяцев или 2 года или дольше.

**[00210]** Введение фармацевтической композиции (например, содержащей антитело к CD38 и гиалуронидазу) можно повторять через один день, два дня, три дня, четыре дня, 5 пять дней, шесть дней, одну неделю, две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или дольше. Кроме того, возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. При повторном введении можно вводить такую же дозу или другую дозу. Например, фармацевтическую композицию, содержащую антитело к 10 CD38 и гиалуронидазу, можно вводить один раз в неделю в течение восьми недель с последующим введением один раз в две недели в течение 16 недель с последующим введением один раз в четыре недели.

**[00211]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят один раз в неделю, каждые 2 недели или каждые 4 недели в течение 28-дневного цикла. В 15 некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят один раз в неделю в течение цикла 1, каждые 2 недели в течение циклов 2–5 и затем каждые 4 недели.

**[00212]** В некоторых вариантах осуществления общую дозу фармацевтической композиции вводят субъекту в виде однократной подкожной инъекции за одно введение. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическую композицию 20 вводят в общем объеме около 15 мМ.

**[00213]** В некоторых вариантах осуществления общую дозу фармацевтической композиции вводят субъекту в виде многократных подкожных инъекций за одно введение, например 2, 3, 4 или 5 подкожных инъекций.

**[00214]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят внутривенно 25 (например, путем внутривенной инфузии).

**[00215]** В некоторых вариантах осуществления общая доза антитела к CD38 составляет от около 10 мг до около 600 мг на одно введение, например около: 10–550, 15–550, 15–500, 25–500, 25–450, 40–450, 40–400, 60–400, 60–350, 100–350, 100–300, 150–300, 150–250 или 200–250 мг на одно введение. В определенных вариантах 30 осуществления общая доза антитела к CD38 составляет около: 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575 или 600 мг на одно введение.

**[00216]** Введение антитела к CD38 может осуществляться повторно. Например, через 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 недель, или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев, или

дольше. Кроме того, возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. При повторном введении можно вводить такую же дозу или другую дозу. Например, антитело к CD38 можно вводить в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг с недельным интервалом в течение 8 недель с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг каждые две недели в течение дополнительных 16 недель, с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг каждые четыре недели путем внутривенной инфузии.

**[00217]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе 16 мг/кг один раз в неделю в течение 8 недель с последующим введением дозы 16 мг/кг один раз в две недели в течение 16 недель и с последующим введением дозы 16 мг/кг один раз в четыре недели до прекращения.

**[00218]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе 8 мг/кг один раз в неделю в течение 8 недель с последующим введением дозы 8 мг/кг один раз в две недели в течение 16 недель и с последующим введением дозы 8 мг/кг один раз в четыре недели до прекращения.

**[00219]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе 16 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель с последующим введением дозы 16 мг/кг один раз в две недели в течение 16 недель и с последующим введением дозы 16 мг/кг один раз в четыре недели до прекращения.

**[00220]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе 8 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель с последующим введением дозы 8 мг/кг один раз в две недели в течение 16 недель и с последующим введением дозы 8 мг/кг один раз в четыре недели до прекращения.

**[00221]** В некоторых вариантах осуществления внутривенную инфузию вводят в течение 15, 30, 45 или 60 минут. В некоторых вариантах осуществления внутривенную инфузию вводят в течение 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов.

**[00222]** Доза антитела к CD38, вводимая пациенту, является достаточной для ослабления или по меньшей мере частичной задержки заболевания, подлежащего лечению («терапевтически эффективное количество»). Не имеющие ограничительного характера примеры терапевтически эффективных количеств включают в себя от около 0,005 мг до около 100 мг/кг, например около: 0,05–30, 5–25, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг.

**[00223]** Например, антитело к CD38 можно вводить в виде суточной дозы в количестве около 0,1–100 мг/кг, например около 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60,

70, 80, 90 или 100 мг/кг в сутки, по меньшей мере в один из дней 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40, или альтернативно по меньшей мере в одну из недель 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 после начала лечения, или в  
 5 любой их комбинации с применением одной или разделенных доз каждые 24, 12, 8, 6, 4 или 2 часа или в любой их комбинации.

**[00224]** Также можно вводить фиксированную стандартную дозу, например 50, 100, 200, 500 или 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления доза основана на площади поверхности тела пациента, например 500, 400, 300, 250, 200 или 100 мг/м<sup>2</sup>. Доза может  
 10 также зависеть от заболевания. Обычно вводят от 1 до 8 доз, например, для лечения ММ могут вводить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 доз. В некоторых вариантах осуществления могут вводить 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз.

**[00225]** Антитело к CD38 можно вводить в виде поддерживающей терапии, например один раз в неделю в течение периода 6 месяцев или более.

**[00226]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую около 1800 мг антитела к CD38 (например, даратумумаба) и около 30 000 Ед гиалуронидазы (например, рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20), вводят  
 15 28-дневными циклами, один раз в неделю в течение цикла 1, каждые 2 недели в течение циклов 2–5 и затем каждые 4 недели

**[00227]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую около 1800 мг антитела к CD38 (например, даратумумаба) и около 30 000 Ед гиалуронидазы (например, рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20), вводят  
 20 28-дневными циклами, один раз в неделю в течение цикла 1 (например, в дни 1, 8, 15 и 22), каждые 2 недели в течение циклов 2–5 (например, в дни 1 и 15) и каждые 4 недели  
 25 (например, в день 1) после этого.

**[00228]** В некоторых вариантах осуществления режим дозирования по данному способу приводит к уменьшению, прекращению или уменьшению и прекращению применения кортикостероидов субъектом.

### **Постепенная отмена кортикостероидов**

**[00229]** В одном аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли (например, CD38-положительного гематологической злокачественной опухоли, такого как ММ), включающего введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и

кортикостероида в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем режим дозирования включает в себя уменьшение, прекращение или уменьшение с последующим прекращением введения кортикостероида субъекту.

5 **[00230]** Антитело к CD38 может представлять собой любое из антител к CD38, описанных в настоящем документе.

**[00231]** Не имеющие ограничительного характера примеры кортикостероидов включают в себя бетаметазон, кортизол, кортизон, дексаметазон, глюкокортикоид, гидрокортизон, метилпреднизолон (MP), преднизолон, преднизон и триамцинолон. В  
10 некоторых вариантах осуществления кортикостероид относится к классу стероидных гормонов, которые продуцируются в коре надпочечников или синтетически продуцируются. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид содержит, по существу состоит из или состоит из дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизона.

15 **[00232]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят одновременно с введением (например, подкожным введением) антитела к CD38.

**[00233]** Кортикостероид можно вводить любым приемлемым способом, известным в данной области.

**[00234]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят перорально.

20 **[00235]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят парентерально (например, внутривенно).

**[00236]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят повторно одновременно с введением антитела к CD38.

25 **[00237]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид повторно вводят после (например, сразу же после) введения антитела к CD38.

**[00238]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид повторно вводят в интервале от около 1 минуты до около 15 минут после введения антитела к CD38.

**[00239]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид повторно вводят в интервале от около 0,5 часа до около 10 часов после введения антитела к CD38,  
30 например: через около 1–10, 2–10, 4–10, 6–10 или 7–9 часов после введения антитела к CD38.

**[00240]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид повторно вводят: через около 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов после введения антитела к CD38.

**[00241]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, вводимый перед введением антитела к CD38, и кортикостероид, повторно вводимый после введения антитела к CD38, одинаковы.

5 **[00242]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, вводимый перед введением антитела к CD38, и кортикостероид, повторно вводимый после введения антитела к CD38, различаются.

10 **[00243]** В некоторых вариантах осуществления преднизон вводят перорально в интервале от около 1 часа до около 2 часов перед подкожным введением антитела к CD38 и повторно вводят перорально в интервале от около 7 до 9 часов после введения антитела к CD38.

**[00244]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят один раз в неделю, каждые 2 недели или каждые 4 недели в течение 28-дневного цикла. В определенных вариантах осуществления антитело к CD38 вводят один раз в неделю в течение цикла 1, каждые 2 недели в течение циклов 2–5 и затем каждые 4 недели.

15 **[00245]** В некоторых вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на по меньшей мере около 20% (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например уменьшают на по меньшей мере около: 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на около 20–95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например уменьшают на около: 25–95%, 25–90%, 30–90%, 30–85%, 35–85%, 35–80%, 40–80%, 40–75%, 45–75%, 45–70%, 50–70%, 55–65% или 55–60% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на около 60%. В определенных вариантах осуществления введение кортикостероида прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на около 60%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

20

25

30 **[00246]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, вводимый субъекту, вводят по меньшей мере один, два, три, четыре, пять или шесть раз, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления количество кортикостероида, вводимого субъекту, вводят однократно, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00247]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, включая:

- a) введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- 5 b) введение около 20 мг кортикостероида внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

**[00248]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, включая:

- 10 введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы rHuPH20 в дни 1, 8, 15 и 22;
- введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;
- введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8; и
- 15 введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

**[00249]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, включая:

- 20 введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы в дни 1, 8, 15 и 22;
- введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;
- введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8;
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8;
- 25 введение около 30 мг кортикостероида до введения дозы в день 15; и
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

**[00250]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, при этом терапия включает:

- 30 a) введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед в дни 1, 8, 15 и 22; и
- b) введение около 20 мг (или эквивалента) кортикостероида до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

**[00251]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, при этом терапия включает:

введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы

5 гHuPH20 в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;

введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8; и

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8 28-

10 дневного цикла.

**[00252]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, при этом терапия включает:

введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы в дни

15 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;

введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8;

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8;

20 введение около 30 мг кортикостероида до введения дозы в день 15; и

введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 15 28-

дневного цикла.

### *Дексаметазон*

**[00253]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид содержит, по

25 существу состоит из или состоит из дексаметазона. Дексаметазон имеется в продаже под торговым названием DECARON<sup>®</sup>.

**[00254]** Даратумумаб в комбинации с дексаметазоном показан для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой или амилоидозом легких цепей. Термин «в комбинации с» означает, что два или более терапевтических средства вместе вводят

30 субъекту в смеси, одновременно в виде отдельных агентов или последовательно в виде отдельных агентов в любом порядке. Например, в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые не соответствуют критериям для получения трансплантата аутологических

стволовых клеток, и у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, которые получили по меньшей мере одну предшествующую терапию; в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые соответствуют критериям для

5 получения трансплантата аутологичных стволовых клеток; в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой, которые получили по меньшей мере одну предшествующую терапию; в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой, которые получили от одной до трех предшествующих линий терапии; в комбинации с

10 помалидомидом и дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой, которые получили по меньшей мере две предшествующие терапии, включая леналидомид и ингибитор протеасом; и у пациентов с впервые диагностированным амилоидозом легких цепей в комбинации с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном. Дополнительную информацию о даратумумабе в комбинации с дексаметазоном можно

15 найти, например, в листке-вкладыше для DARZALEX<sup>®</sup> ([www\\_janssenlabels\\_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf](http://www_janssenlabels_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf)), который включен в настоящий документ путем ссылки.

**[00255]** В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого (например перорально или внутривенно) субъекту, уменьшают на по меньшей мере

20 около 20% (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например уменьшают на по меньшей мере около: 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого субъекту, уменьшают на около 20–95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения),

25 например уменьшают на около: 25–95%, 25–90%, 30–90%, 30–85%, 35–85%, 35–80%, 40–80%, 40–75%, 45–75%, 45–70%, 50–70%, 55–65% или 55–60% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого субъекту, уменьшают на по меньшей мере около 60%. В определенных вариантах осуществления введение дексаметазона прекращают. В

30 конкретных вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого субъекту, уменьшают на по меньшей мере около 60%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00256]** В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого до введения антитела к CD38 (например, введение DARZALEX FASPRO®), уменьшают.

**[00257]** В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого субъекту, составляет менее около 20 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например менее около: 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого субъекту, составляет около 0–20 мг (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например около: 0–19, 1–19, 1–18, 2–18, 2–17, 3–17, 3–16, 4–16, 4–15, 5–15, 5–14, 6–14, 6–13, 7–13, 7–12, 8–12, 8–11, 9–11 или 9–10 мг (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого субъекту, составляет менее около 8 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В определенных вариантах осуществления введение дексаметазона прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого субъекту, составляет менее около 8 мг (или эквивалента), а затем введение прекращают в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00258]** В некоторых вариантах осуществления количество дексаметазона, вводимого после введения антитела к CD38 (например, введение DARZALEX FASPRO®), уменьшают.

**[00259]** В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

- a) введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- b) введение около 20 мг (или эквивалента) дексаметазона внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

**[00260]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, при этом терапия включает:

- a) введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед в дни 1, 8, 15 и 22; и
- b) введение около 20 мг (или эквивалента) дексаметазона до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

*Метилпреднизолон (МР)*

**[00261]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой метилпреднизолон (МР). Для введения МР в качестве пре- или постмедикации см., например, инструкцию по применению препарата DARZALEX®.

5 **[00262]** В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого (например перорально или внутривенно) субъекту, уменьшают на по меньшей мере около 20% (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например уменьшают на по меньшей мере около: 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах  
10 осуществления количество МР, вводимого субъекту, уменьшают на около 20–95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например уменьшают на около: 25–95%, 25–90%, 30–90%, 30–85%, 35–85%, 35–80%, 40–80%, 40–75%, 45–75%, 45–70%, 50–70%, 55–65% или 55–60% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту, уменьшают  
15 на по меньшей мере около 60%. В определенных вариантах осуществления введение МР прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту, уменьшают на по меньшей мере около 60%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00263]** В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого до  
20 введения антитела к CD38 (например, введение DARZALEX FASPRO®), уменьшают.

**[00264]** В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 100 мг (или эквивалента)  
(например, в течение 28-дневного цикла лечения), например менее около: 90, 80, 70, 60, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 мг (или эквивалента) (например, в течение  
25 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет около 0–100 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например около: 0–90, 1–90, 1–80, 2–80, 2–70, 3–70, 3–60, 4–60, 4–50, 5–50, 5–40, 10–40, 10–35, 15–35, 15–30, 20–30 или 20–25 мг (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения).

30 В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 40 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В определенных вариантах осуществления введение МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения

антитела к CD38, составляет менее около 40 мг (или эквивалента), а затем введение прекращают в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00265]** В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 60 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например менее около: 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет около 0–60 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например около: 0–55, 1–55, 1–50, 2–50, 2–45, 3–45, 3–40, 4–40, 4–35, 5–35, 5–30, 10–30, 10–25, 15–25 или 15–20 мг (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 24 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В определенных вариантах осуществления введение МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 24 мг (или эквивалента), а затем введение прекращают в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00266]** В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 30 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например менее около: 25, 20, 18, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет около 0–30 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например около: 0–25, 1–25, 1–20, 2–20, 2–18, 3–18, 3–15, 4–15, 4–10, 5–10, 5–9, 6–9, 6–8 или 7–8 мг (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 12 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В определенных вариантах осуществления введение МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 12 мг (или эквивалента), а затем введение прекращают в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00267]** В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого после введения антитела к CD38 (например, введение DARZALEX FASPRO®), уменьшают.

**[00268]** В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет менее около 20 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например менее около: 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет около 0–20 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например около: 0–19, 1–19, 1–18, 2–18, 2–17, 3–17, 3–16, 4–16, 4–15, 5–15, 5–14, 6–14, 6–13, 7–13, 7–12, 8–12, 8–11, 9–11 или 9–10 мг (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет менее около 8 мг (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В определенных вариантах осуществления введение МР, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество МР, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет менее около 8 мг (или эквивалента), а затем введение прекращают в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00269]** В некоторых вариантах осуществления уменьшают как количество МР, вводимого до введения антитела к CD38, так и количество МР, вводимого после введения антитела к CD38.

**[00270]** В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы гHuPH20 в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг МР до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг МР после введения дозы в дни 1 и 2;

введение около 60 мг МР до введения дозы в день 8; и

введение около 20 мг МР после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

**[00271]** В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день

1;

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;

введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день

5 8;

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8;

введение около 30 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день

15; и

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 15 28-дневного

10 цикла.

### *Преднизон*

**[00272]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой преднизон.

**[00273]** Даратумумаб в комбинации с преднизоном показан для лечения взрослых  
15 пациентов с множественной миеломой. Например, в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизоном у впервые диагностированных пациентов, которые не соответствуют критериям для получения трансплантата аутологичных стволовых клеток. Дополнительную информацию о даратумумабе в комбинации с преднизоном можно найти, например, в инструкции по применению препарата DARZALEX®.

**[00274]** В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого  
20 (например перорально) субъекту, уменьшают на по меньшей мере около 20% (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например уменьшают на по меньшей мере около: 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах  
25 осуществления количество преднизона, вводимого субъекту, уменьшают на около 20–95% (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например уменьшают на около: 25–95%, 25–90%, 30–90%, 30–85%, 35–85%, 35–80%, 40–80%, 40–75%, 45–75%, 45–70%, 50–70%, 55–65% или 55–60% (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту,  
30 уменьшают на по меньшей мере около 60%. В определенных вариантах осуществления введение преднизона, вводимого субъекту, прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту, уменьшают на по

меньшей мере около 60%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00275]** В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого после введения антитела к CD38 (например, введение DARZALEX FASPRO®), уменьшают.

**[00276]** В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет менее около 60 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например менее около: 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет около 0–60 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например около: 0–55, 1–55, 1–50, 2–50, 2–45, 3–45, 3–40, 4–40, 4–35, 5–35, 5–30, 10–30, 10–25, 15–25 или 15–20 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет менее около 24 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В определенных вариантах осуществления введение преднизона, вводимого субъекту, прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту после введения антитела к CD38, составляет менее около 24 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента), а затем введение прекращают в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00277]** В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого до введения антитела к CD38 (например, введение DARZALEX FASPRO®), уменьшают.

**[00278]** В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 60 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например менее около: 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет около 0–60 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения), например около: 0–55, 1–55, 1–50, 2–50, 2–45, 3–45, 3–40, 4–40, 4–35, 5–35, 5–30, 10–30, 10–25, 15–25 или 15–20 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалент) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В некоторых вариантах осуществления количество преднизона, вводимого

субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 24 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента) (например, в течение 28-дневного цикла лечения). В определенных вариантах осуществления введение преднизона прекращают. В конкретных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого субъекту до введения антитела к CD38, составляет менее около 24 мг/м<sup>2</sup> (или эквивалента), а затем введение прекращают в течение 28-дневного цикла лечения.

**[00279]** В некоторых вариантах осуществления уменьшают как количество преднизона, вводимого до введения антитела к CD38, так и количество преднизона, вводимого после введения антитела к CD38.

## 10 **Лечение «без кортизона»**

**[00280]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, без совместного введения кортикостероида.

**[00281]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и дозы кортикостероидов < 2,0 мг/кг/день или эквивалентной в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли.

**[00282]** В другом аспекте описание относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при дозе кортикостероидов ≤ 2,0 мг/кг/день или эквивалентной.

**[00283]** Не имеющие ограничительного характера примеры кортикостероидов включают в себя бетаметазон, кортизол, кортизон, дексаметазон, глюкокортикоид, гидрокортизон, метилпреднизолон (MP), преднизолон, преднизон и триамцинолон. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид относится к классу стероидных гормонов, которые продуцируются в коре надпочечников или синтетически продуцируются. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид содержит, по

существу состоит из или состоит из дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизона.

**[00284]** В некоторых вариантах осуществления доза кортикостероидов составляет менее около: 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,8, 0,5, 0,2, 0,1, 0,08, 0,05, 0,02, 0,01, 0,008, 0,005, 0,002 или 0,001 мг/кг/день или эквивалентной.

**[00285]** В некоторых вариантах осуществления доза кортикостероидов составляет менее около: 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,8, 0,5, 0,2, 0,1, 0,08, 0,05, 0,02, 0,01, 0,008, 0,005, 0,002 или 0,001 мг/м<sup>2</sup>/день или эквивалентной.

**[00286]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия имеет 28-дневный цикл.

**[00287]** В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия имеет 28-дневный цикл, включающий:

- a) введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- b) введение около 20 мг дексаметазона внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

**[00288]** В определенных вариантах осуществления предшествующая терапия имеет 28-дневный цикл, включающий:

- введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;
- введение около 100 мг метилпреднизолона (MP) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;
- введение около 20 мг MP перорально после введения дозы в дни 1 и 2;
- введение около 60 мг MP перорально или внутривенно до введения дозы в день 8; и
- введение около 20 мг MP перорально после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

**[00289]** В конкретных вариантах осуществления предшествующая терапия имеет 28-дневный цикл, включающий:

- введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;
- введение около 100 мг метилпреднизолона (MP) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;  
введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 8;

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8;

5 введение около 30 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 15; и

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

10 **[00290]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят до (например, непосредственно перед) введения (например, подкожного введения) антитела к CD38.

**[00291]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид вводят в интервале от около 1 минуты до около 5 часов до введения антитела к CD38, например: за около 1–15 минут, 5–15 минут, 10–15 минут, 0,5–5 часов, 0,5–4 часа, 1–4 часа или 1–2 часа до введения (например, подкожного введения) антитела к CD38. В определенных  
15 вариантах осуществления кортикостероид вводят: за около 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 часов до введения (например, подкожного введения) антитела к CD38.

**[00292]** В некоторых вариантах осуществления кортикостероид содержит преднизон или состоит из него. В некоторых вариантах осуществления преднизон вводят на следующий день после введения (например, подкожного введения) антитела к CD38  
20 при предшествующей терапии.

### **Гематологическая злокачественная опухоль**

**[00293]** В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CD38-положительную гематологическую злокачественную опухоль. Термин «CD38-положительная гематологическая злокачественная опухоль»  
25 относится к гематологической злокачественной опухоли, которая характеризуется наличием опухолевых клеток, экспрессирующих CD38, включая лейкозы, лимфомы и миелому. Не имеющие ограничительного характера примеры таких CD38-положительных гематологических злокачественных опухолей включают в себя В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфому из клеток-предшественников и В-клеточную неходжкинскую лимфому, острый промиелоцитарный лейкоз, острый  
30 лимфобластный лейкоз и новообразования из зрелых В-клеток, такие как В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) / лимфому из малых лимфоцитов (SLL), В-клеточный острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз,

лимфоплазмочитарную лимфому, мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), включая низкодифференцированную, умеренно дифференцированную и высокодифференцированную FL, кожную лимфому из клеток центра фолликула, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (типа MALT, узловую и селезеночную), волосатоклеточный лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (BL), плазмоцитому, множественную миелому, плазмочитарный лейкоз, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство, амилоидоз легкой цепи, макроглобулинемию Вальденстрема, плазмочитарные лейкозы и анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL).

5 **[00294]** В некоторых вариантах осуществления CD38-положительная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой болезнь плазмочитов. В некоторых вариантах CD38-положительная гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому (MM), острый лимфобластный лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, мантийноклеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, тлеющую множественную миелому (SMM) или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления болезнь плазмочитов представляет собой амилоидоз легкой цепи, MM или макроглобулинемию Вальденстрема.

15 **[00295]** В конкретных вариантах осуществления заболевание плазмочитов представляет собой MM. В определенных вариантах осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому легкой цепи (LCMM), несекреторную множественную миелому (NSMM), одиночную плазмоцитому (SP), экстрамедуллярную плазмоцитому (EMP), моноклональную гаммапатию неопределенного значения (MGUS), тлеющую множественную миелому (SMM), множественную миелому с секрецией иммуноглобулина D (IgD MM) или множественную миелому с секрецией иммуноглобулина E (IgE) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления MM представляет собой впервые диагностированную MM (NDMM). В некоторых вариантах осуществления MM представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MM (RRMM).

20 **[00296]** В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. Термин «рак» относится к заболеванию, вызванному неконтролируемым делением клеток в части тела.

### Дополнительные терапевтические средства

[00297] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов.

5 [00298] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно. В других вариантах осуществления антитело к CD38 и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят по отдельности (например, последовательно).

10 [00299] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения один или большее количество дополнительных терапевтических агентов содержат Т-клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR) (CAR-Т-клетку), натуральную киллерную клетку, экспрессирующую CAR (клетку CAR-NK), макрофаг, экспрессирующий CAR (клетку CAR-M), химиотерапевтический агент, биспецифическое антитело, ингибитор иммунных контрольных точек, Т-клеточный перенаправляющий агент, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, 15 лекарственное средство стандартной терапии или их комбинацию.

*Т-клетки, экспрессирующие химерный антигенный рецептор (CAR) (CAR-Т-клетки)*

20 [00300] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат Т-клетки, экспрессирующие химерный антигенный рецептор (CAR) (CAR-Т-клетки). CAR Т-клетки описаны в международной заявке № PCT/IB2018/001619, содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

[00301] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен.

25 [00302] В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит компонент дзета-цепи гликопротеина CD3 на поверхности Т-клетки.

[00303] В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с сопряженным с G-белком рецептором семейства C, группы 5, члена D (GPCR5D). Используемые в настоящем документе термины «сопряженный с G-белком рецептор семейства C, группы 5, члена D» и GPCR5D конкретно включают в 30 себя человеческий белок GPCR5D, например, как описано в каталоге Genbank под учетным № BC069341, эталонная последовательность NCBI: NP\_061124.1 и UniProtKB/Swiss-Prot Accession No. Q9NZD1 (см. также Bräuner-Osborne et al., Biochim

Biophys Acta. 1518(3):237-48 (2001)). Термин GPRC5D включает в себя белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного GPRC5D человека дикого типа. Термин GPRC5D включает также пост-трансляционные модификации аминокислотной последовательности GPRC5D. К пост-трансляционным модификациям относятся, без 5 ограничений, N- и O-гликозилирование.

**[00304]** В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с GPRC5D и CD3. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат анти-GPRC5D CAR-T клетки и/или анти-GPRC5D CAR-NK клетки или их комбинацию. Не имеющие 10 ограничительного характера примеры CAR, нацеленных на GPRC5D, можно найти в WO2016090312 и WO2020148677, содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

**[00305]** В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывает антиген созревания В-клеток (BCMA). Аминокислотные и нуклеотидные последовательности BCMA человека и мыши можно найти в 15 общедоступной базе данных (например, GenBank, UniProt и Swiss-Prot). См., например, UniProt/Swiss-Prot под номерами доступа Q02223 (BCMA человека) и O88472 (BCMA мыши).

**[00306]** В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с BCMA и CD3. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов содержат анти-BCMA CAR-T клетки и/или анти-BCMA CAR-NK клетки или их комбинацию. Не имеющие 20 ограничительного характера примеры CAR, нацеленных на BCMA, можно найти в WO2013154760, WO2016014789, WO2016094304, WO2017025038 и WO2018028647, содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

#### *T-клеточный перенаправляющий агент*

**[00307]** В некоторых вариантах осуществления T-клеточный перенаправляющий агент содержит растворимое биспецифическое антитело (bsAb) или заякоренный в 30 мембране химерный антигенный рецептор или их комбинацию.

**[00308]** В некоторых вариантах осуществления растворимое биспецифическое антитело связывает GPRC5D и CD3. Не имеющие ограничительного характера примеры биспецифических антигенсвязывающих молекул, которые связывают

GPRC5D и CD3, можно найти в WO2018017786, содержание включено в настоящий документ путем ссылки.

**[00309]** В некоторых вариантах осуществления растворимое биспецифическое антитело связывает ВСМА и CD3. Не имеющие ограничительного характера примеры биспецифических антигенсвязывающих молекул, которые связывают ВСМА и CD3, можно найти в WO2017031104, содержание включено в настоящий документ путем ссылки.

*Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа*

**[00310]** В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают ингибитор иммунных контрольных точек.

**[00311]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-PD-L2 антитело, анти-LAG3 антитело, анти-TIM3 антитело или анти-CTLA-4 антитело.

**[00312]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит аминокислотные последовательности VH и VL с:

- a) SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24 соответственно;
- b) SEQ ID NO: 25 и SEQ ID NO: 26 соответственно;
- c) SEQ ID NO: 33 и SEQ ID NO: 34 соответственно; или
- d) SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 36 соответственно.

**[00313]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD-L1 антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 содержит аминокислотные последовательности VH и VL с:

- a) SEQ ID NO: 27 и SEQ ID NO: 28 соответственно;
- b) SEQ ID NO: 29 и SEQ ID NO: 30 соответственно; или
- c) SEQ ID NO: 31 и SEQ ID NO: 32 соответственно.

**[00314]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD-L2 антитело.

**[00315]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-LAG3 антитело. Не имеющие ограничительного характера примеры антител к LAG-3 включают в себя описанные в международной патентной публикации № WO2010/019570.

**[00316]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-TIM-3 антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM-3 содержит аминокислотные последовательности VH и VL с:

- a) SEQ ID NO: 37 и SEQ ID NO: 38 соответственно; или
- 5 b) SEQ ID NO: 39 и SEQ ID NO: 40 соответственно.

**[00317]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело. Не имеющим ограничительного характера примером антител к CTLA-4 является ипилимумаб.

**[00318]** Антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к PD-L2, антитело к LAG3, антитело к TIM3 и антитело к CTLA-4 могут быть образованы *de novo*.

**[00319]** В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 и ингибитор иммунных контрольных точек вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 и ингибитор иммунных контрольных точек вводят последовательно или отдельно.

15 *Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК)*

**[00320]** В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают трансплантацию гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК). «Трансплантацией гематopoэтических стволовых клеток» называют трансплантацию стволовых клеток крови, полученных из костного мозга (в данном случае известную как трансплантация костного мозга), крови (например, периферической крови и крови пуповины) или амниотической жидкости. «Проведение трансплантации гематopoэтических стволовых клеток» означает, что пациенту уже проведена, проводится или будет проводиться ТГСК.

**[00321]** В некоторых вариантах осуществления ТГСК является аллогенной. В некоторых вариантах осуществления ТГСК является аутологичной или сингенной (т. е. донором является близнец). Аутологичная ТГСК включает извлечение ГСК у субъекта и замораживание полученных ГСК. После миелоабляции хранимые ГСК субъекта обратно трансплантируют субъекту. При аллогенной ТГСК используют ГСК, полученные у аллогенного донора ГСК, у которого тип HLA совпадает с субъектом.

30 **[00322]** В некоторых вариантах осуществления перед ТГСК субъекту была проведена химиотерапия и/или лучевая терапия.

**[00323]** Пациенты могут получать курс химиотерапии и/или лучевой терапии перед проведением ТГСК (так называемая подготовка к трансплантации) для уничтожения

некоторых или всех гематopoэтических клеток пациента перед трансплантацией. В случае аллогенной ТГСК пациента могут также лечить иммунодепрессантами. Примером терапии в рамках подготовки перед трансплантацией является мелфалан в высокой дозе (см., например, Skinner *et al.*, Ann. Intern. Med. 140:85-93 (2004), Gertz *et al.*, Bone Marrow Transplant 34:1025-31 (2004), Perfetti *et al.*, Haematologica 91:1635-43 (2006)). Лучевая терапия, которая может быть использована для лечения перед трансплантацией, может проводиться в соответствии с общеизвестными протоколами для данной области. Лучевая терапия может проводиться одновременно, последовательно или отдельно от терапии антителом к CD38.

### 10 *Лучевая терапия*

**[00324]** В некоторых вариантах осуществления способ изобретения дополнительно включает применение формы лучевой терапии, хирургической операции или их комбинации. Не имеющие ограничительного характера примеры вариантов лучевой терапии включают в себя дистанционную лучевую терапию, лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT), сфокусированное излучение и любую форму радиохирургии, включая гамма-нож, кибернож, Linac и внутритканевое облучение (например, имплантированные радиоактивные зерна, баллон GliSite).

**[00325]** Способы сфокусированного излучения, которые можно применять, включают в себя стереотаксическую радиационную хирургию, фракционированную стереотаксическую радиационную хирургию и лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT). Очевидно, что в стереотаксической радиационной хирургии задействована точная доставка излучения в опухолевую ткань, например опухоль головного мозга, одновременно исключая попадание в окружающую неопухолевую нормальную ткань. Доза излучения, применяемая в ходе стереотаксической радиохирургии, может меняться обычно от 1 Гр до около 30 Гр и может включать промежуточные интервалы, включая, например, дозы от 1 до 5, 10, 15, 20, 25 и до 30 Гр. Поскольку при этом используют неинвазивные фиксирующие устройства, стереотаксическое излучение необязательно доставляют при однократной процедуре. План лечения можно надежным образом повторять ежедневно, что, таким образом, позволяет доставлять множественные фракционированные дозы излучения. При применении для лечения опухоли в течение некоторого времени радиационную хирургию называют «фракционированной стереотаксической радиохирургией», или FSR. Напротив, стереотаксическая радиохирургия относится к одному сеансу лечения.

Фракционированная стереотаксическая радиохирurgia может обеспечивать высокий терапевтический индекс, т. е. высокую долю уничтожения опухолевых клеток и низкий уровень воздействия на нормальную ткань. Опухоль и нормальная ткань отличным образом отвечают на высокие однократные дозы излучения по сравнению с

5 многократными меньшими дозами излучения. Однократные высокие дозы излучения могут уничтожать больше нормальной ткани, чем несколько меньших доз излучения. Соответственно, многократные меньшие дозы излучения могут уничтожать больше опухолевых клеток, не затрагивая нормальную ткань. Доза излучения, применяемая в

10 ходе фракционированной стереотаксической радиохирургии, может меняться обычно от 1 Гр до около 50 Гр и может включать промежуточные интервалы, например, дозы от 1 до 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 и до 50 Гр в гипофракционированных дозах. Можно также использовать лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT). IMRT

15 представляет собой современный метод высокоточной трехмерной конформной лучевой терапии (3DCRT), который использует управляемые компьютером линейные ускорители для воздействия точными дозами облучения на злокачественную опухоль или конкретные области внутри опухоли. В 3DCRT форма профиля каждого луча облучения настраивается таким образом, чтобы соответствовать профилю мишени в

20 видоискателе луча (BEV) с помощью многолепесткового коллиматора (MLC), который в результате обеспечивает несколько лучей. IMRT позволяет более точно настраивать дозу излучения в соответствии с трехмерной (3D) формой опухоли за счет модуляции интенсивности луча излучения во множестве малых объемов. Соответственно, IMRT

25 позволяет концентрировать более высокие дозы излучения на областях внутри опухоли, сводя к минимуму дозу излучения для окружающих нормальных критических структур. IMRT улучшает возможность приведения в соответствие объема обработки с вогнутыми формами опухоли, например, если опухоль образуется вокруг уязвимой

структуры, например спинного мозга, или важного органа, или кровеносного сосуда.

### **Субъект**

**[00326]** Термины «субъект» и «пациент» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо. Выражения «пациент, нуждающийся в» или

30 «субъект, нуждающийся в» относятся к субъекту-млекопитающему, предпочтительно человеку, у которого диагностировано или имеется подозрение на заболевание, которому будет введено или было введено антитело к CD38 в соответствии со способом настоящего изобретения. «Пациент, нуждающийся в» и «субъект,

нуждающийся в» включает в себя тех субъектов, у которых уже отмечаются нежелательные физиологические изменения или заболевание, а также субъектов, склонных к физиологическим изменениям или заболеванию.

**[00327]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст 18 лет или более, например от 18 до менее 40 лет, от 18 до менее 45 лет, от 18 до менее 50 лет, от 18 до менее 55 лет, от 18 до менее 60 лет, от 18 до менее 65 лет, от 18 до менее 70 лет, от 18 до менее 75 лет, от 40 до менее 75 лет, от 45 до менее 75 лет, от 50 до менее 75 лет, от 55 до менее 75 лет, от 60 до менее 75 лет, от 65 до менее 75 лет, от 60 до менее 75 лет, 40 лет или более, 45 лет или более, 50 лет или более, 55 лет или более, 60 лет или более, 65 лет или более, 70 лет или более или 75 лет или более. В некоторых вариантах осуществления субъект является ребенком. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст 18 лет или менее, например возраст 0–18 лет, возраст 0–12 лет, возраст 0–16 лет, возраст 0–17 лет, возраст 2–12 лет, возраст 2–16 лет, возраст 2–17 лет, возраст 2–18 лет, возраст 3–12 лет, возраст 3–16 лет, возраст 3–17 лет, возраст 3–18 лет, возраст 4–12 лет, возраст 4–16 лет, возраст 4–17 лет, возраст 4–18 лет, возраст 6–12 лет, возраст 6–16 лет, возраст 6–17 лет, возраст 6–18 лет, возраст 9–12 лет, возраст 9–16 лет, возраст 9–17 лет, возраст 9–18 лет, возраст 12–16 лет, возраст 12–17 лет или возраст 12–18 лет.

**[00328]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет множественную миелому I стадии (например, ISS I стадии). В других вариантах осуществления субъект имеет множественную миелому II стадии (например, ISS II стадии). В других вариантах осуществления субъект имеет множественную миелому III стадии (например, ISS III стадии).

**[00329]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет IgG-миелому. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет IgA-миелому. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет миелому только легких цепей.

**[00330]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирована множественная миелома в течение по меньшей мере около 1 месяца, например по меньшей мере около: 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 18 месяцев, 2 лет, 30 месяцев, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет, 18 лет, 19 лет или 20 лет.

**[00331]** В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к по меньшей мере одной линии терапии. В определенных вариантах осуществления

субъект получил по меньшей мере 1 предшествующую линию антимиеломной терапии, например по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 предшествующих линий антимиеломной терапии. В определенных вариантах осуществления субъект получил по меньшей мере две предшествующие линии антимиеломной терапии. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере две предшествующие линии антимиеломной терапии включают трансплантацию гематопозитических стволовых клеток (ТГСК), ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD), поддерживающую терапию или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления предшествующие линии антимиеломной терапии включают ингибитор протеасом и иммуномодулирующее лекарственное средство.

**[00332]** В некоторых вариантах осуществления трансплантация гематопозитических стволовых клеток представляет собой аллогенную трансплантацию стволовых клеток (ASCT).

**[00333]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, карфилзомиб или иксазомиб. В определенных вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

**[00334]** В конкретных вариантах осуществления иммуномодулирующее лекарственное средство представляет собой леналидомид.

**[00335]** В некоторых вариантах осуществления рак имеет цитогенетический профиль стандартного риска. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется цитогенетический профиль высокого риска. Цитогенетические аномалии могут быть определены на основе подходящих способов, известных специалистам в данной области, например флуоресцентной гибридизации *in situ* или тестирования кариотипа.

**[00336]** В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал терапию антителом к CD38 (т. е. субъекту никогда не проводили терапию антителом к CD38).

### **Эффективность**

**[00337]** В соответствии с вариантами осуществления описания может быть проанализировано множество факторов, чтобы определить, является ли конкретная схема лечения (например, постепенная отмена стероидов до введения дозы, постепенная отмена стероидов после введения дозы или и то и другое) эффективным подходом при лечении гематологической злокачественной опухоли (например, RRMM).

**[00338]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к:

- a)  $\geq 50\%$  снижению содержания М-белка в сыворотке и снижению уровня М-белка в моче в течение 24 часов на  $\geq 90\%$ ;
- b)  $\geq 50\%$  снижению содержания М-белка в сыворотке и снижению уровня М-белка в моче в течение 24 часов до  $< 200$  мг/24 часа;
- 5 c)  $> 50\%$  снижению разности между уровнями вовлеченных и невовлеченных FLC;
- d)  $\geq 50\%$  снижению ПК костного мозга;
- e)  $\geq 50\%$  уменьшению размера плазмцитом мягких тканей, или их комбинации.
- 10 **[00339]** В некоторых вариантах осуществления способ вызывает у субъекта по меньшей мере частичный ответ (PR) (например, в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG)). Критерии IMWG для PR: снижение М-белка в сыворотке, большее или равное ( $\geq$ ) 50 процентам (%), и снижение 24-часового М-белка в моче на  $\geq 90\%$  или менее ( $<$ ) 200 миллиграмм (мг)/24
- 15 часа. Если М-белки в сыворотке и моче не поддаются измерению, вместо критериев М-белка требовалось уменьшение разницы между уровнями вовлеченной и невовлеченной свободной легкой цепи (FLC) на  $\geq 50\%$ . Если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, а анализ свободных легких в сыворотке также не поддавался измерению, вместо М-белка требовалось  $\geq 50\%$  снижение плазматических
- 20 клеток (ПК) костного мозга при условии, что исходный процент плазматических клеток костного мозга составлял  $\geq 30\%$ . В дополнение к вышеуказанным критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмцитом мягких тканей на  $\geq 50\%$ . См. также, например, дополнительное приложение к Lokhorst HM, *et al. N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.
- 25 **[00340]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к  $\geq 90\%$  снижению М-белка в сыворотке плюс М-белку в моче  $< 100$  мг/24 часа. В определенных вариантах осуществления М-компонент в сыворотке и моче обнаруживается при иммунофиксации, но не при электрофорезе.
- [00341]** В определенном варианте осуществления способ вызывает у субъекта по
- 30 меньшей мере очень хороший частичный ответ (VGPR) (например, в соответствии с критериями IMWG).
- [00342]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к:
- a) отрицательной иммунофиксации в плазме и моче;
- b) исчезновению любых плазмцитом мягких тканей;

- с) < 5% плазмоцитов в костном мозге, или их комбинации.

**[00343]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к:

- 5 а) отрицательной иммунофиксации в плазме и моче;  
 б) исчезновению любых плазмоцитом мягких тканей; и  
 с) < 5% плазмоцитов в костном мозге.

**[00344]** В определенных вариантах осуществления способ вызывает у субъекта полный ответ (CR) (например, в соответствии с критериями IMWG).

**[00345]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к:

- 10 а) отрицательной иммунофиксации в плазме и моче;  
 б) исчезновению любых плазмоцитом мягких тканей;  
 с) < 5% плазмоцитов в костном мозге;  
 д) нормальному соотношению FLC; и  
 е) отсутствию клональных плазмоцитов по данным иммуногистохимии,  
 15 иммунофлуоресценции или 2–4-цветной проточной цитометрии

**[00346]** В конкретных вариантах осуществления способ вызывает у субъекта строгий полный ответ (sCR) (например, в соответствии с критериями IMWG).

**[00347]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к стабильному заболеванию (SD) в соответствии с критериями IMWG.

20 **[00348]** В некоторых вариантах осуществления способ применяют для лечения популяции пациентов.

**[00349]** В некоторых вариантах осуществления общая частота ответов (ORR) в популяции пациентов составляет по меньшей мере около 25,0%, например по меньшей мере около: 30,0%, 35,0%, 40,0%, 45,0%, 50,0% или 55,0%. ORR относится к проценту субъектов, которые достигли полного ответа или частичного ответа в соответствии с критериями IMWG во время или после исследуемого лечения. В конкретных вариантах осуществления ORR составляет по меньшей мере около 35,0% или 40,0%. В некоторых вариантах осуществления изобретения ORR составляет около 25,0–55,0%, например около: 30,0–55,0%, 30,0–50,0%, 35,0–50,0%, 35,0–45,0% или 40,0–45,0%. В конкретных вариантах осуществления ORR составляет по меньшей мере около 40,0–45,0%.

30 В некоторых вариантах осуществления ORR составляет около: 25,0%, 30,0%, 35,0%, 40,0%, 45,0%, 50,0% или 55,0%.

**[00350]** В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов достигает частоты очень хорошего частичного ответа (VGPR) или лучше, составляющей по

меньшей мере около 5,0%, во время или после лечения, например по меньшей мере около: 10%, 11,0%, 12,0%, 13,0%, 14,0%, 15,0%, 16,0%, 17,0%, 18,0%, 19,0%, 20,0%, 21,0%, 22,0%, 23,0%, 24,0%, 25,0%, 26,0%, 27,0%, 28,0%, 29,0%, 30%, 31,0%, 32,0%, 33,0%, 34,0%, 35,0%, 36,0%, 37,0%, 38,0%, 39,0% или 40% во время или после лечения.

5 В конкретных вариантах осуществления частота VGPR или лучше составляет по меньшей мере около 10%, 15,0%, 20,0%, 25,0% или 30,0%. В некоторых вариантах осуществления частота VGPR или лучше составляет около 5,0–50,0%, например около: 10,0–50,0%, 10,0–45,0%, 15,0–45,0%, 15,0–40,0% 15,0–37,5,0%, 20,0–37,5,0%, 20,0–35,0,0%, 25,0–35,0,0%, 25,0–30,0,0% или 30,0–35,0%.

10 **[00351]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к продолжительности ответа (DR), составляющей по меньшей мере около 9 месяцев, например по меньшей мере около: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 или 60 месяцев.

«Продолжительность ответа» или DR относится ко времени со дня первичного документирования ответа (PR или лучше) до дня первого документированного случая

15 прогрессирующего заболевания (PD), как определено критериями IMWG. Критерии IMWG для PD: Увеличение на 25% от самого низкого значения ответа в любом из следующего: М-компонент сыворотки (абсолютное увеличение должно составлять  $\geq$  0,5 грамм на децилитр (г/дл). М-компонент мочи (абсолютное увеличение должно составлять  $\geq$  200 мг/24 часа). У участников, не имеющих измеримого уровня М-белка

20 в сыворотке и моче: различие между уровнями вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей (FLC) (абсолютное увеличение должно составлять  $>$  10 миллиграмм на децилитр (мг/дл), у участников, не имеющих измеримого уровня М-белка в сыворотке и моче и не имеющих измеримого по уровням FLC заболевания: процентная доля РС в костном мозге (абсолютная процентная доля должна составлять

25  $\geq$  10%), четко выраженное развитие новых очагов поражения костной ткани или плазмцитом мягких тканей или увеличение размера очагов поражения костной ткани или плазмцитом тканей, и развитие гиперкальциемии (уровень сывороточного кальция  $>$  11,5 мг/дл), которое может объясняться только пролиферативным расстройством ПК. См. также, например, дополнительное приложение к Lokhorst HM, *et al. N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.

30

**[00352]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к выживаемости без прогрессирующего (PFS), составляющей по меньшей мере около 9 месяцев, например по меньшей мере около: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 или 60 месяцев. «Выживаемость без прогрессирующего» или PFS относится ко времени от даты рандомизации до

прогрессирования заболевания (PD) или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

5 **[00353]** В некоторых вариантах осуществления способ приводит к времени до частичного ответа (PR) или лучше, составляющему около 12 месяцев или менее, например около: 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 месяц или менее. «Время до частичного ответа (PR) или лучше» относится ко времени со дня введения первой дозы исследуемого лечения до дня первого документирования наблюдаемого ответа (CR, или PR, или лучше чем PR).

10 **[00354]** В некоторых вариантах осуществления способ улучшает один или более показателей результатов субъекта. В некоторых вариантах осуществления один или более показателей результатов включают выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа или по меньшей мере частичный ответ, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления один или более показателей результатов включают частичный ответ, очень хороший частичный ответ, полный  
15 ответ или строгий полный ответ.

**[00355]** В некоторых вариантах осуществления субъект испытывает улучшение одного или более показателей результатов, соответствующих субъекту, получающему введение антитела к CD38 и непрерывное введение кортикостероидов. Другими  
20 словами, разница в улучшении у субъекта, получавшего лечение способом, указанным в настоящем документе, и у субъекта, получавшего лечение без уменьшения или прекращения введения кортикостероидов, не является (статистически) значимой.

**[00356]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается значительное улучшение одного или более показателей исхода по сравнению с субъектом, получающим введение антитела к CD38 и непрерывное введение кортикостероидов.  
25 Другими словами, у субъекта, получающего лечение способом, указанным в настоящем документе, и у субъекта, получающего лечение без уменьшения или прекращения введения кортикостероидов, наблюдается улучшение.

### **Безопасность**

30 **[00357]** В соответствии с вариантами осуществления описания можно проанализировать множество факторов, чтобы определить, является ли конкретная схема лечения (например, постепенная отмена стероидов до введения дозы, постепенная отмена стероидов после введения дозы или и то и другое) безопасным

подходом при лечении гематологической злокачественной опухоли (например, RRMM).

**[00358]** Используемый в настоящем документе термин «безопасный» в отношении композиции, дозы, схемы дозирования, лечения или способа с использованием терапевтического или лекарственного средства, содержащего антитело к CD38 (такое как даратумумаб), относится к благоприятному соотношению польза : риск с приемлемой частотой и/или приемлемой тяжестью нежелательных явлений (НЯ) и/или нежелательных явлений, возникших во время лечения (НЯВЛ), по сравнению со стандартом медицинской помощи или другим препаратом сравнения.

**[00359]** Термин «способ обеспечения безопасного лечения» или «способ обеспечения безопасного введения» относится к способу введения, который эффективно обеспечивает преимущества терапевтической или фармацевтической композиции без возникновения неприемлемых нежелательных явлений при введении субъекту.

**[00360]** Термин «нежелательное явление» или «НЯ» относится к любому неблагоприятному медицинскому событию у субъекта, которому вводят антитело, которое специфично связывается с CD38, такое как даратумумаб. НЯ необязательно имеет причинную связь с лечением. Таким образом, НЯ может представлять собой любой неблагоприятный и непредусмотренный признак (включая ненормальный результат), симптом или заболевание, имеющее временную взаимосвязь с применением лекарственного (исследуемого или не исследуемого) препарата, независимо от того, связано ли оно с антителом, которое специфично связывается с CD38, таким как даратумумаб.

**[00361]** При использовании в настоящем документе термин «нежелательные явления, возникшие во время лечения» (НЯВЛ), имеет общепринятое значение, понятное специалисту в области разработки, проведения или оценки клинических исследований, и относится к НЯ, которые были расценены как связанные с применением антитела, которое специфично связывается с CD38, если определение возможно, вероятно или очень вероятно.

**[00362]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствуют НЯВЛ какой-либо степени во время или после лечения. Не имеющие ограничительного характера НЯВЛ любой степени включают в себя анемию, артралгию, астению, кашель, диарею, головокружение, эритему, утомляемость, головную боль, мышечные спазмы, назофарингит, тошноту, периферический отек, боль в конечности, пирексию и инфекцию верхних дыхательных путей.

**[00363]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствуют НЯВЛ степени 3/4 во время или после лечения. Не имеющие ограничительного характера примеры НЯВЛ степени 3/4 включают в себя анемию, боль в костях, лимфопению и нейтропению.

5 **[00364]** Термины «неприемлемые нежелательные явления» и «неприемлемая нежелательная реакция» означают все негативные или нежелательные результаты, связанные с введением фармацевтической композиции или терапевтического средства или вызванные им, причем негативный или нежелательный результат достигает такого уровня тяжести, что регулирующий орган признает фармацевтическую композицию  
10 или терапевтическое средство неприемлемым для предлагаемого применения. Примеры неприемлемых нежелательных явлений или реакций в контексте подкожного введения антитела к CD38 включают в себя без ограничений тромбоцитопению, нейтропению, тяжелые связанные с инъекцией системные реакции и уменьшение количества CD38<sup>+</sup> клеток до уровня ниже определенных установленных уровней.

15 **[00365]** Безопасность подкожного введения определенной дозы антитела к CD38 можно оценить, например, посредством исследований иммуногенности (например, посредством измерения продукции антител к даратумумабу); оценки изменений уровней экспрессии CD38; оценки степени и продолжительности уменьшения количества CD38-экспрессирующих клеток (например, плазмочитов, естественных  
20 клеток-киллеров (NK-клеток), процента лимфоцитов от общего числа лимфоцитов); и определения влияния на биомаркеры крови, такие как сывороточные белки (например, цитокины, хемокины и воспалительные белки), путем профилирования белков. Безопасность антитела к CD38 при подкожном введении можно также отслеживать путем проведения объективного обследования субъекта; оценки местных реакций в  
25 участке инъекции, связанных с инъекцией системных реакций и других аллергических реакций; электрокардиографии; клинико-лабораторных исследований; оценки основных показателей жизнедеятельности; оценки сопутствующих лекарственных средств; и мониторинга других нежелательных явлений.

#### **Фармакокинетика и иммуногенность**

30 **[00366]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение продукции антител, специфичных к антителу к CD38, у субъекта после подкожного введения антитела к CD38.

- [00367] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение изменения уровня экспрессии CD38 у субъекта после подкожного введения антитела к CD38.
- 5 [00368] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение степени уменьшения количества CD38-экспрессирующих клеток у субъекта после подкожного введения антитела к CD38.
- 10 [00369] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение концентраций антитела к CD38 в сыворотке, например, в день 1 цикла 3 (до введения дозы). В определенных вариантах осуществления концентрации антитела к CD38 (например, даратумумаба) в сыворотке составляют от около 500 мкг/мл до около 800 мкг/мл, например около: 525–800, 525–775, 550–775, 550–750, 575–750, 575–725, 600–725 или 600–700 мкг/мл. В конкретных вариантах осуществления концентрации антитела к CD38 (например, даратумумаба) в сыворотке составляют около: 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775 или 800 мкг/мл.
- 15 [00370] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает измерение длительности уменьшения количества CD38-экспрессирующих клеток у субъекта после подкожного введения антитела к CD38. В определенных вариантах осуществления CD38-экспрессирующие клетки представляют собой плазмоциты, НК-клетки, лимфоциты или их комбинацию.
- 20 [00371] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает профилирование биомаркеров у субъекта после подкожного введения антитела к CD38. В определенных вариантах осуществления биомаркеры представляют собой биомаркеры крови. В конкретных вариантах осуществления биомаркеры представляют собой сывороточные белки (например, цитокины, хемокины и воспалительные белки).
- 25 [00372] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает объективное обследование субъекта после подкожного введения антитела к CD38.
- [00373] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обнаружение у субъекта аллергической реакции (например, местной реакции в участке инъекции или связанной с инъекцией системной реакции).
- 30 [00374] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает выполнение электрокардиографии у субъекта после подкожного введения антитела к CD38.
- [00375] В некоторых вариантах осуществления термин «безопасное лечение» и «безопасное введение» при использовании в отношении подкожного введения

даратумумаба означает уменьшение нежелательных явлений, включая без ограничений менее выраженное уменьшение количества CD38<sup>+</sup> клеток, таких как плазмоциты, НК-клетки, Т-клетки, В-клетки и т. д., в частности НК-клетки и/или плазмоциты. В конкретном варианте осуществления термин «безопасное лечение» и «безопасное введение» означает, что подкожное введение антитела к CD38 (такого как даратумумаб) приводит к уменьшению количества CD38<sup>+</sup> клеток на менее чем 80% (например, плазмоцитов, НК-клеток, Т-клеток, В-клеток и т. д.), предпочтительно в течение по меньшей мере четырех (4) недель после введения даратумумаба. НК-клетки являются разновидностью лимфоцитов (лейкоцитов) и компонентом врожденной иммунной системы. НК-клетки являются цитотоксическими и играют роль, например, в отторжении опухолей организмом-хозяином и уничтожении инфицированных вирусом клеток.

**[00376]** НК-клетки являются разновидностью цитотоксических лимфоцитов, имеющей большое значение для врожденной иммунной системы, являются одним из ключевых типов эффекторных клеток для ADCC-опосредованного уменьшения количества CD38<sup>+</sup> клеток. Известно, что НК-клетки экспрессируют CD38, таким образом, число НК-клеток в кровотоке может снижаться после лечения антителом к CD38. Также плазмоциты экспрессируют CD38 и, таким образом, будут восприимчивы к лизису клеток, опосредованному антителом к CD38. Плазмоциты представляют собой лейкоциты, секретирующие молекулы антител, которые распознают и связываются с чужеродными веществами и инициируют нейтрализацию или разрушение этих веществ. Уменьшение количества НК-клеток и плазмоцитов измеряют относительно количества НК-клеток и плазмоцитов у субъекта перед введением антитела к CD38. Для определения уменьшения количества НК-клеток и плазмоцитов в контексте настоящего описания можно использовать любой способ, известный в данной области, включающий без ограничений проточную цитометрию.

**[00377]** В некоторых вариантах осуществления уменьшение количества НК-клеток у субъекта составляет менее около 80% после около четырех (4) недель после подкожного введения антитела к CD38, например менее около: 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% НК-клеток у субъекта после около 4 (четырёх) недель после подкожного введения антитела к CD38.

**[00378]** В некоторых вариантах осуществления уменьшение количества НК-клеток у субъекта составляет менее около 80% после около двух (2) недель после подкожного введения антитела к CD38, например менее около: 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или

10% NK-клеток у субъекта после около 2 (двух) недель после подкожного введения антитела к CD38.

**[00379]** В некоторых вариантах осуществления уменьшение количества плазмоцитов у субъекта составляет менее около 80% после около 4 (четырёх) недель после

5 подкожного введения антитела к CD38, например менее около: 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% плазмоцитов у субъекта после около 4 (четырёх) недель после подкожного введения антитела к CD38.

**[00380]** В некоторых вариантах осуществления уменьшение количества плазмоцитов у субъекта составляет менее около 80% после около 2 (двух) недель после подкожного

10 введения антитела к CD38, например менее около: 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% плазмоцитов у субъекта после около 2 (двух) недель после подкожного введения антитела к CD38.

**[00381]** В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждая комбинация из этого списка является

15 отдельным вариантом осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «А, В или С», следует интерпретировать как включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

**[00382]** Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем

20 документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в описании. Все патенты, опубликованные заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены

25 в настоящем документе. Необходимо отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает в себя объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

**[00383]** Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в настоящем документе, следует понимать как

30 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 в себя все 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.

**[00384]** Во всем тексте данного описания и последующей формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как означающие включение упомянутого целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. При применении в настоящем документе термин «содержащий» может быть заменен термином «вмещающий» или «включающий в себя» или иногда при применении в настоящем документе может быть заменен термином «имеющий».

**[00385]** При применении в настоящем документе термин «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не упомянутый в элементе формулы изобретения. При применении в настоящем документе термин «состоящий по существу из» не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики формулы изобретения. Любые из вышеупомянутых терминов «содержащий», «вмещающий», «включающий» и «имеющий» при применении в настоящем документе в контексте аспекта или варианта осуществления изобретения могут быть заменены термином «состоящий из» или «состоящий по существу из» для изменения объемов описания.

**[00386]** В настоящем документе соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий в себя как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности одновременного применения первого и второго элементов. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте настоящего документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

**[00387]** Термин «около» означает «в пределах приемлемого диапазона 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 конкретного анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин «около» означает «в пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

### Примеры

**[00388]** Даратумумаб представляет собой моноклональное антитело IgGκ человека, нацеленное на CD38, с направленным непосредственно на опухоль (de Weers *et al.*, *J Immunol* 186(3):1840-48 (2011); Lammerts *et al.*, *Blood* 124(21):3474 (2014); Overdijk *et al.*, *J Immunol* 197(3):807-13 (2016); Overdijk *et al.*, *MAbs* 7(2):311-21 (2015)) и иммуномодулирующим (Adams *et al.*, *Cytometry A* 95(3):279-89 (2019); Casneuf *et al.*, *Leukemia* 35:573-84 (2020); Krejcik *et al.*, *Blood* 128(3):384-94 (2016)) механизмом действия. Даратумумаб одобрен в качестве монотерапии или в комбинации со стандартными схемами лечения для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы (RRMM). Даратумумаб 16 мг/кг одобрен для внутривенной (в/в) инфузии в качестве монотерапии или в комбинированных режимах для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы (RRMM) или впервые диагностированной множественной миеломы (NDMM) (инъекция DARZALEX® (даратумумаба) для внутривенного применения ([www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf)) (2022)); (DARZALEX FASPRO® (даратумумаб и гиалуронидаза-fihj) для подкожного применения ([www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf)) (2022)).

**[00389]** В клинических исследованиях медианная продолжительность первой, второй и последующих в/в инфузий даратумумаба составляла приблизительно 7, 4 и 3 часа соответственно (инъекция DARZALEX® (даратумумаба) для внутривенного применения ([www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf)) (2022)). Кроме того, сообщалось об инфузионных реакциях (IRR) на даратумумаб, которые возникают в основном при первой инфузии, как правило, имеют легкую или умеренную степень и поддаются лечению (инъекция DARZALEX® (даратумумаба) для внутривенного применения (

information/DARZALEX-pi.pdf) (2022)); Chari *et al.*, *Blood* 130(8):974-81 (2017); Dimopoulos *et al.*, *N Engl J Med* 375(14):1319-31 (2016); Lokhorst *et al.*, *N Engl J Med* 373(13):1207-19 (2015); Lonial *et al.*, *Lancet* 387(10027):1551-60 (2016); Mateos *et al.*, *N Engl J Med* 378(6):518-28 (2018); Palumbo *et al.*, *N Engl J Med* 375(8):754-66 (2016)).

5 **[00390]** Из-за более длительного времени инфузии, необходимого для в/в введения даратумумаба, и частоты связанных с лечением IRR был разработан метод подкожного введения для сокращения продолжительности инфузии без ущерба для безопасности и эффективности лечения даратумумабом с повышением таким образом удобства для пациентов и поставщиков медицинских услуг (Chari *et al.*, *Blood* 134(5):421-31 (2019);  
10 Mateos *et al.*, *Lancet Haematol* 7(5):e370-e380 (2020); San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021); Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)).

**[00391]** Клиническое исследование фазы 1 PAVO было первым исследованием для оценки безопасности, фармакокинетики и эффективности подкожного (п/к) введения даратумумаба в комбинации с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой PH20  
15 (rHuPH20; ENHANZE®, технология доставки лекарственного средства, Halozyme, Inc., г. Сан-Диего, штат Калифорния) (DARA п/к) у пациентов с RRMM. В части 1 PAVO состав для смешивания и введения даратумумаба (20 мг/мл) и rHuPH20 (Dara MD), вводимый с помощью шприцевого насоса в дозах 12000 мг и 1800 мг в течение 20–30 минут, показал, что введение DARA п/к было осуществимо для пациентов с RRMM.  
20 Результаты безопасности, фармакокинетики (ФК), иммуногенности и эффективности дозы DARA MD 1800 мг соответствовали таковым, полученным для даратумумаба в/в, и индуцировали выраженные и длительные ответы (Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)). В части 2 исследования концентрированная предварительно смешанная лекарственная форма даратумумаба для п/к введения (DARA п/к; 1800 мг даратумумаба  
25 в комбинации с 30 000 Ед rHuPH20 (2000 Ед/мл, 15 мл)) вводили пациентам путем подкожной инъекции вручную в брюшную полость в течение 3–5 минут. Профиль переносимости DARA п/к соответствовал таковому для даратумумаба в/в, без наблюдения каких-либо новых проблем безопасности. DARA п/к сократил время введения и продемонстрировал низкие частоты IRR у пациентов с RRMM. Для DARA  
30 п/к были достигнуты максимальные значения  $C_{trough}$ , аналогичные или превышающие значения, достигнутые при в/в введении даратумумаба, при сокращении времени введения и отсутствии новых проблем с безопасностью (San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2020)). Важно отметить, что эффективность DARA п/к была аналогична ранее наблюдаемой при применении даратумумаба в/в (Usmani *et al.*,

Blood 128(1):37-44 (2016)). После 14,2 месяца последующего наблюдения в части 2 PAVO общая частота ответов (ORR) составила 52%, а медианная продолжительность ответа составила 15,7 месяцев (San-Miguel *et al.*, Haematologica 106(6):1725-32 (2020)). После 7,5 месяца последующего наблюдения в исследовании фазы 3 COLUMBA общая частота ответов составила 41% для DARA п/к и 37% для DARA в/в; медианная продолжительность ответа не была достигнута ни для одной из групп (Mateos *et al.*, Lancet Haematol 7(5):e370-e380 (2020)). На основании данных об эффективности и безопасности DARA п/к у пациентов с множественной миеломой (Mateos *et al.*, Lancet Haematol 7(5): e370-e380 (2020)), DARA п/к получил одобрение в Соединенных Штатах, Европейском союзе и других странах мира в качестве монотерапии RRMM и в комбинированных схемах для лечения RRMM или NDMM (DARZALEX FASPRO® (даратумумаб и гиалуронидаза-fiHj) для подкожного применения ([www\\_janssenlabels\\_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf](http://www_janssenlabels_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf)) (2022)).

15 **[00392]** Кортикостероиды служат важным компонентом схем лечения пациентов с множественной миеломой. Однако длительное применение кортикостероидов может привести к аддитивной токсичности к схемам лечения, которые в настоящее время включают до 4 отдельных лекарственных средств, и впоследствии может негативно повлиять на качество жизни пациентов с множественной миеломой. Действительно, пациенты указали на предпочтение схем лечения, которые включают в себя ограниченное применение стероидов (Parsons *et al.*, BMC Cancer 19(1):264 (2019)). Кроме того, иммуносупрессивный эффект кортикостероидов может снижать эффективность иммунотерапии для лечения рака, например ингибиторы контрольных точек, Т-клеточные перенаправляющие агенты или Т-клеточная терапия химерным антигенным рецептором (CAR) (Arbour *et al.*, J Clin Oncol 36(28):2872-78 (2018); Namuduri *et al.*, Expert Rev Hematol. 9(6):511-13 (2016); Strati P, *et al.*, Blood 137(23):3272-76 (2021); Kauer J, *et al.*, J Immunother Cancer 8(1):e000621 (2020)). Таким образом, в то время как прием кортикостероидов может быть продолжен как часть комбинированной терапии у пациентов с раком, постепенная отмена кортикостероидов, особенно с DARA п/к, позволяет достичь стабильной переносимости без потери эффективности. Часть 3 исследования PAVO была проведена для оценки безопасности различных схем постепенной отмены кортикостероидов до и после дозирования в течение введения DARA п/к.

*Пример 1. Способы*

**[00393]** Дизайн исследования и популяция пациентов

**[00394]** Исследование PAVO (ММУ1004) представляет собой открытое нерандомизированное многоцентровое исследование фазы 1b, состоящее из 3 частей.

5 Подробные критерии пригодности для участия в исследовании были ранее опубликованы (San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021); Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)). Вкратце, пригодные для участия пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет имели измеримую RRMM,  $\geq 2$  предшествующих линий лечения, включая ингибитор протеасом (PI) и иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD),  
10 показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS)  $\leq 2$  и отсутствие предшествующего лечения даратумумабом или другими видами терапии антителом к CD38 (Фиг. 1). Оценивали безопасность с акцентом на IRR, в то время как прием кортикостероидов уменьшали с последующей их отменой.

15 **[00395]** Лечение

**[00396]** Целью части 3 была оценка безопасности п/к введения даратумумаба в дозе 1800 мг без кортикостероидов до и после введения дозы после 3-недельного, 2-недельного и 1-недельного графика постепенной отмены для оценки безопасности подкожного введения даратумумаба без кортикостероидов. Лечение проводили всего у  
20 42 участников. В части 3 пациенты получали DARA п/к (DARA 1800 мг + rHuPH20 30 000 Ед в 15 мл) путем подкожной инъекции вручную (в течение 3–5 минут; чередование мест на животе) в соответствии с утвержденной схемой в/в монотерапии (Фиг. 1): один раз в неделю в течение циклов 1 и 2; каждые 2 недели в течение циклов 3–6; и затем каждые 4 недели. Вместе с этим пациенты также получали 3-недельную, 2-недельную или 1-недельную схему постепенной отмены стероидов (Фиг. 2). 3-недельная схема постепенной отмены (без кортикостероидов к дню 22 цикла 1) состояла из метилпреднизолона (MP), вводимого до введения дозы перорально (п/о)/в/в (цикл 1, день 1, 100 мг; цикл 1, день 8, 60 мг; цикл 1, день 15, 30 мг) и п/о после введения дозы (цикл 1, день 1, 20 мг в течение 2 дней; цикл 1, день 8, 20 мг в течение 1  
30 дня; цикл 1, день 15, 20 мг в течение 1 дня). 2-недельная схема постепенной отмены (без кортикостероидов к дню 15 цикла 1) состояла из MP, вводимого до введения дозы п/о / в/в (цикл 1, день 1, 100 мг; цикл 1, день 8, 60 мг) и п/о после введения дозы (цикл 1, день 1, 20 мг в течение 2 дней; цикл 1, день 8, 20 мг в течение 1 дня). 1-недельная схема постепенной отмены (без кортикостероидов к дню 8 цикла 1) состояла из

дексаметазона 20 мг, вводимого до введения дозы в/в в день 1 цикла 1, без введения после введения дозы.

**[00397]** 3-недельную, 2-недельную и 1-недельную схемы снижения дозы стероидов оценивали по схеме 3 + 3 с последующим расширением когорты до приблизительно 15 пациентов (3-недельная и 2-недельная когорты постепенной отмены) или 12 пациентов (1-недельная когорта постепенной отмены). Период оценки ограничивающей дозу токсичности (DLT) в когортах с 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной постепенной отмены дозы включал период со дня 1 цикла 1 до дня 4 цикла 2, со дня 1 цикла 1 до дня 25 цикла 1 и со дня 1 цикла 1 до дня 11 цикла 1 соответственно. DLT определяли как IRR степени 4 в течение 72 часов после инъекции или IRR степени 3 в течение 72 часов после инъекции, которая не разрешалась при замедлении или прекращении инъекции и включала в себя поддерживающую терапию и симптоматическую терапию. IRR степени 3 или 4 квалифицируют как DLT только в том случае, если они возникли во время уменьшения дозы или отмены кортикостероидов (не во время дня 1 цикла 1). Для 3-недельной и 2-недельной групп IRR, зарегистрированные в день 1 цикла 1, не считались DLT, поскольку кортикостероиды еще не были снижены или отменены. Приблизительно до 12 пациентов могли быть включены в 1-недельную схему постепенной отмены для оценки безопасности, включая IRR.

**[00398]** Конечные показатели и оценки

**[00399]** Основным конечным показателем являлась безопасность постепенной отмены стероидов до и после введения дозы. Ключевые вторичные конечные показатели включали в себя общую частоту ответов (ORR) и частоту полного ответа (CR).

**[00400]** Оценки безопасности включали в себя нежелательные явления, возникшие во время лечения (НЯВЛ), серьезные нежелательные явления и IRR. Все явления токсичности были классифицированы в соответствии с Общей терминологией Национального онкологического института для классификации нежелательных явлений (NCI-CTCAE), версия 4.03 (Национальный онкологический институт. Общие терминологические критерии нежелательных явлений (CTCAE): версия 4.03).

**[00401]** Для анализов фармакокинетики концентрации DARA п/к в сыворотке оценивали из образцов крови, взятых до введения дозы в день 1 цикла 3. Для оценки иммуногенности антитела к даратумумабу в сыворотке и антитела к гHuPH20 в плазме оценивали до введения дозы в день 1 цикла 1, день 15 цикла 1, день 22 цикла 2, день 1

цикла 4 и через 4 и 8 недель после лечения. Наличие антител к даратумумабу и/или антител к гHuPH20 оценивали для классификации в качестве нейтрализующих антител.

**[00402]** Для оценки эффективности ответы оценивали в соответствии с консенсусными рекомендациями Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) (Durie *et al.*, *Leukemia* 20(9):1467-73 (2006); Rajkumar *et al.*, *Blood* 117(18):4691-95 (2011)). Оценку заболевания проводили в центральной лаборатории.

**[00403]** Статистический анализ

**[00404]** В части 3 PAVO формальную проверку статистических гипотез не проводили. Данные были обобщены с помощью описательных методов. Непрерывные переменные обобщали с использованием числа наблюдений, среднего значения и стандартного отклонения (СО), коэффициента вариации, медианного значения и диапазона в зависимости от ситуации. Категориальные переменные обобщали с использованием количества наблюдений и процентных долей в зависимости от ситуации. Продолжительность ответа и PFS оценивали с использованием методов Каплана — Мейера.

**[00405]** Популяции для оценки безопасности и эффективности, определяемые как все пациенты, получившие  $\geq 1$  дозы исследуемого препарата, представляли собой первичную популяцию для анализа. Набор для анализа фармакокинетики включал в себя всех субъектов, которые получили по меньшей мере 1 введение исследуемого лекарственного средства и у которых наблюдалось по меньшей мере 1 значение концентрации образца для оценки фармакокинетики после первого введения лекарственного средства. Популяцию, пригодную для оценки фармакокинетики, определяли как всех пациентов, получивших  $\geq 1$  дозы исследуемого препарата и предоставивших  $\geq 1$  образца для оценки фармакокинетики после инфузии. Популяцию для оценки иммуногенности определяли как всех пациентов, получивших  $\geq 1$  дозы исследуемого препарата и предоставивших  $\geq 1$  образца для оценки иммуногенности после инфузии.

#### *Пример 2. Распределение пациентов и демографические данные*

**[00406]** В общей сложности 42 пациента были включены в часть 3 PAVO (когорты 3-недельной постепенной отмены,  $n = 15$ ; когорты 2-недельной постепенной отмены,  $n = 15$ ; когорты 1-недельной постепенной отмены,  $n = 12$ ). В общем медианный возраст составил 69,5 лет (диапазон: 52–86), а медианная масса тела составила 77,8 кг (диапазон: 44,0–151,3). На исходном уровне 92,9% (39/42) пациентов имели показатель

ECOG PS  $\leq$  1. Медианное время от постановки диагноза составило 5,9 лет (диапазон: 0,7–19,2), а среднее количество предшествующих линий терапии составило 3 (диапазон: 2–7). В общей сложности у 19 (45,2%) пациентов проявлялась рефрактерность к PI и IMiD. Из 31 пациента с доступными цитогенетическими данными у 8 (25,8%) пациентов имелись аномалии высокого цитогенетического риска (таблица 2).

**[00407]** Медиана (диапазон) продолжительности последующего наблюдения составила 8,3 месяца для выборки всех пациентов, получавших лечение: 9,2 (1,9–25,5) месяца для 3-недельной когорты постепенной отмены, 11,1 (1,7–24,0) месяца для 2-недельной когорты постепенной отмены и 8,3 (0,4–13,1) месяца для 1-недельной когорты постепенной отмены. Выборка всех пациентов, получавших лечение, включала в себя всех пациентов, которые получили  $\geq$  1 дозы исследуемого лекарственного средства. Медиана продолжительности лечения составила 6,5 месяца во всех группах постепенной отмены стероидов. Пациенты в 3-недельной когорте постепенной отмены получили медиану (диапазон), равную 18 (5–38) дозам DARA п/к. Пациенты в 2-недельной когорте постепенной отмены получили медиану (диапазон), равную 17 (5–33) дозам DARA п/к. Пациенты в 1-недельной когорте постепенной отмены получили медиану (диапазон), равную 18 (2–25) дозам DARA п/к. Тринадцать (86,7%) пациентов в 3-недельной и 2-недельной когортах постепенной отмены и 7 (58,3%) пациентов в 1-недельной когорте постепенной отмены прекратили лечение; большинство случаев прекращения лечения было связано с прогрессированием заболевания (10 [66,7%], 12 [80,0%] и 5 [41,7%] пациентов соответственно). На момент анализа в общей сложности 2 (13,3%), 2 (13,3%) и 5 (41,7%) пациентов в когортах 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной постепенной отмены соответственно все еще получали лечение.

*Пример 3. Безопасность, фармакокинетика, иммуногенность и эффективность*

**[00408]** Нежелательные явления, возникшие во время лечения

**[00409]** У всех пациентов, независимо от когорты постепенной отмены стероидов, наблюдали  $\geq$  1 НЯВЛ (таблицы 3–5). В общей сложности 21 (50,0%) пациент сообщил о НЯВЛ степени  $\geq$  3, в общей сложности 18 (42,9%) пациентов сообщили о НЯВЛ степени 3/4 и 16 (38,1%) пациентов испытали серьезные НЯВЛ. В когорте 3-недельной постепенной отмены наиболее частым НЯВЛ любой степени была тошнота, которая возникла у 8 (53,5%) пациентов, а наиболее распространенным НЯВЛ  $\geq$  3 степени была лимфопения, которая возникла у 2 (13,3%) пациентов (таблица 3). В когорте 2-

недельной постепенной отмены наиболее распространенным НЯВЛ был назофарингит (5 [33,3%] пациентов), а наиболее распространенным НЯВЛ  $\geq 3$  степени — нейтропения (3 [20,0%] пациента). В когорте 1-недельной постепенной отмены наиболее распространенными НЯВЛ были анемия, диарея, астения и периферический отек (по 4 [33,3%] пациента каждое), а наиболее распространенным НЯВЛ  $\geq 3$  степени была анемия, которая имела место у 2 (16,7%) пациентов. В общей сложности в течение исследования умерло 6 пациентов. НЯВЛ степени 5 наблюдали у 2 (16,7%) пациентов в когорте 1-недельной постепенной отмены (стафилококковая пневмония и тромбоз эмболия легочной артерии) и у 1 (6,7%) пациента в группе 2-недельной постепенной отмены (общее ухудшение физического здоровья). Один пациент в когорте 3-недельной постепенной отмены умер из-за осложнений диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL). Кроме того, 3 пациента (по 1 в каждой когорте) умерли из-за прогрессирования заболевания в ходе исследования. НЯВЛ с летальным исходом были зарегистрированы у 2 участников в когорте с 1-недельной постепенной отменой (тромбоз эмболия легочной артерии и стафилококковая пневмония); ни одно из явлений не было связано с лечением. О летальных исходах в когортах 2- и 3-недельной постепенной отмены не сообщалось.

**[00410]** НЯВЛ в системно-органном классе (SOC) «Общие расстройства и реакции в месте введения» были наиболее распространенными для всех трех частей (71,1% для части 1, 72,0% для части 2 и 71,4% для части 3), за которыми следовал SOC «Инфекции и инвазии» (71,1%, 72,0% и 64,3% соответственно). Наиболее часто регистрируемые серьезные НЯВЛ имели место в SOC «Инфекции и инвазии» (17,8% в части 1, 12,0% в части 2 и 11,9% в части 3) и «Общие расстройства и реакции в месте введения» (6,7%, 8,0% и 4,8% соответственно). Наиболее часто регистрируемыми НЯВЛ степени  $\geq 3$  были лимфопения (20,0% в части 2) и анемия (15,6% в части 1 и 9,5% в части 3).

**[00411]** О новых случаях смерти в течение 30 дней после последней дозы исследуемого лечения не сообщалось с момента даты окончания регистрации показателей (ССО) для предыдущих анализов части 1, части 2 и части 3. Не было смертей, связанных с COVID-19.

**[00412]** Никаких дополнительных IRR не было зарегистрировано с момента ССО предыдущих анализов.

**[00413]** Тошнота была более частой в когорте 3-недельной постепенной отмены (53% участников) по сравнению с 20% и 16,7% в когортах 2-недельной и 1-недельной постепенной отмены соответственно. Серьезные НЯВЛ наблюдались у 6 (40,0%)

пациентов в 3-недельной группе, у 6 (40,0%) пациентов 2-недельной группе, и у 4 (33,3%) пациентов в 1-недельной группе. Нарушения со стороны нервной системы были более частыми в 3-недельной когорте (46,7%) по сравнению с 2-недельной когортой (26,7%) и 1-недельной когортой (16,7%). Более подробная информация о наиболее частых НЯВЛ (> 10%) представлена в таблицах 3 и 4.

**[00414]** НЯВЛ степени  $\geq 3$  были зарегистрированы у 60% участников в когорте 3-недельной постепенной отмены, 53,3% участников в когорте 2-недельной постепенной отмены и 33,3% участников в когорте 1-недельной постепенной отмены. В когорте 3-недельной постепенной отмены наиболее частым НЯВЛ любой степени была тошнота, которая возникла у 8 (53,3%) пациентов, а наиболее распространенным НЯВЛ степени  $\geq 3$  (степень 3/4) степени была лимфопения, которая возникла у 2 (13,3%) пациентов (таблицы 3 и 4). В 2-недельной группе наиболее распространенным НЯВЛ был назофарингит (5 [33,3%] пациентов), а наиболее распространенным НЯВЛ степени  $\geq 3$  (степень 3/4) была нейтропения (3 [20,0%] пациента). В 1-недельной группе наиболее распространенными НЯВЛ были анемия, диарея, астения и периферический отек (по 4 [33,3%] пациента каждое), а наиболее распространенным НЯВЛ степени  $\geq 3$  (степень 3/4) была анемия, которая имела место у 2 (16,7%) пациентов. Более подробную информацию см. в таблицах 3–5.

**[00415]** Инфузионные реакции

**[00416]** В общей сложности 5 (11,9%) пациентов испытали IRR, все из которых произошли при первом введении DARA п/к. В когортах 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной постепенной отмены IRR были зарегистрированы у 0 (0%), 3 (20,0%) и 2 (16,7%) пациентов соответственно. Наиболее распространенными IRR (возникающими у  $\geq 5\%$  пациентов) были озноб и пирексия (по 3 [7,1%] пациента). Такие IRR, как тахикардия, повышение артериального давления и боль в ротоглотке, были зарегистрированы у 1 (2,4%) пациента. Все IRR возникали при первом п/к введении DARA (цикл 1, день 1, дозирование) со средним временем начала 79 (диапазон 31–555) минут и разрешались в тот же день, причем ни одна из них не возникала после постепенной отмены стероидов. IRR обычно были легкими, с только 1 IRR 3 степени (повышенное артериальное давление; 2-недельная когорта постепенной отмены, разрешилась в день начала), и ни одна из них не соответствовала ограничивающей дозу токсичности (о IRR степени 4 не сообщалось). Ни одна из IRR не соответствовала определению DLT и не приводила к прерыванию или прекращению лечения среди пациентов.

**[00417]** Фармакокинетика

**[00418]** В общей популяции, пригодной для оценки фармакокинетики ( $n = 37$ ), средняя (стандартное отклонение (CO)) концентрация даратумумаба в сыворотке составляла 676 (314) мкг/мл в день 1 цикла 3. В когортах 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной постепенной отмены средняя (CO) концентрация даратумумаба в сыворотке в день 1 цикла 3 составляла 604 (280), 731 (382) и 706 (270) мкг/мл, соответственно, после еженедельного введения DARA п/к. Фармакокинетические результаты после введения 1800 мг DARA п/к были аналогичными для 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной постепенной отмены стероидов и соответствовали предыдущим отчетам для DARA п/к (Mateos et al., Lancet Haematol. 7(5):e370-e380 (2020)). Изменения концентраций даратумумаба в сыворотке во время цикла 1 показаны на Фиг. 3, а изменения концентраций даратумумаба в сыворотке, начиная с цикла 2 и далее, показаны на Фиг. 4.

**[00419]** Иммуногенность

**[00420]** Среди пациентов в популяции, пригодной для оценки иммуногенности даратумумаба ( $n = 41$ ), ни у одного пациента не было положительного результата на наличие антител к даратумумабу. Среди пациентов с гHuRH20, пригодных для оценки иммуногенности, в когортах 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной постепенной отмены 6 (40,0%), 3 (20,0%) и 1 (9,1%) пациентов показали положительный результат на антитела к гHuRH20, появившиеся после начала лечения. Ни одно из антител против гHuRH20 не нейтрализовало антитела и не коррелировало с реакциями в месте инъекции.

**[00421]** Эффективность

**[00422]** В общей популяции всех пациентов, получавших лечение ( $n = 42$ ), с медианным периодом последующего наблюдения 8,3 месяца ORR составила 40,5% (95% ДИ: 25,6%, 56,7%), с 10 (23,8% (95% ДИ: 12,1%, 39,5%)) пациентов, достигших  $\geq$  VGPR, и 2 (4,8% (95% ДИ: 0,6%, 16,2%)) пациентов, достигших  $\geq$  CR среди всех получавших лечение пациентов (Фиг. 5). В когорте с 3-недельной постепенной отменой ORR составила 40,0%, при этом 3 (20,0%) пациента достигли  $\geq$  VGPR, а 1 (6,7%) пациент достиг  $\geq$  CR. В когорте с 2-недельной постепенной отменой ORR составила 40,0%, при этом 5 (33,3%) пациентов достигли  $\geq$  VGPR, и ни один пациент не достиг  $\geq$  CR. В когорте с 1-недельной постепенной отменой ORR составила 41,7%, при этом 2 (16,7%) пациента достигли  $\geq$  VGPR, а 1 (8,3%) пациент достиг  $\geq$  CR.



**[00426]** Результаты показывают, что быстрая постепенная отмена кортикостероидов переносится пациентами с RRMM, получающими DARA п/к, и не снижает эффективность DARA п/к у этих пациентов. Эти данные помогут определять лечение будущими комбинациями DARA п/к, где может быть предпочтительным ограничение сопутствующих кортикостероидов (например, Т-клеточных перенаправляющих агентов, CAR-T или ингибиторов контрольных точек).

**[00427]** Это исследование с участием 42 пациентов с RRMM, получавших DARA п/к, показало, что быстрая постепенная отмена кортикостероидов в течение 1–3 недель являлась переносимой у пациентов с RRMM, получавших DARA п/к, с результатами ФК, иммуногенности и безопасности, согласующимися с предыдущими отчетами о DARA п/к. Пациенты, получавшие DARA п/к с постепенной отменой кортикостероидов, продемонстрировали эффективность, аналогичную с пациентами, получавшими DARA в/в (Lokhorst HM, et al. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19 и Lonial et al., *Lancet* 387(10027):1551-60 (2016)).

**[00428]** Кортикостероиды, включая дексаметазон и преднизон, широко используются при лечении множественной миеломы более 50 лет. Однако, несмотря на их сильное действие при множественной миеломе, хорошо известно, что длительное применение кортикостероидов может привести к кумулятивной токсичности и другим клиническим последствиям (Burwick *et al.*, *Ann Hematol* 98(1):19-28 (2019)). Таким образом, клиническая польза применения кортикостероидов при множественной миеломе должна оцениваться с учетом потенциального риска для пациентов с точки зрения токсичности и качества жизни. Действительно, в канадском исследовании, оценивающем предпочтения в лечении пациентов с RRMM, пациенты отдавали приоритет лечению, которое увеличивало ожидаемую продолжительность жизни, а также лечению, которое ограничивало использование кортикостероидов из-за негативных последствий использования кортикостероидов, включая бессонницу, когнитивные нарушения и расстройства настроения (Parsons *et al.*, *BMJ Cancer* 19(1):264 (2019)). Таким образом, крайне важно определить эффективные схемы лечения, которые ограничивают применение кортикостероидов у пациентов, испытывающих сопутствующую токсичность.

**[00429]** Результаты фармакокинетики и иммуногенности соответствовали тем, которые ранее были представлены в части 1 и части 2 исследования. Подкожное введение DARA п/к с 3-недельным, 2-недельным и 1-недельным графиками постепенной отмены кортикостероидов, по-видимому, приводило к аналогичным

средним концентрациям даратумумаба в сыворотке. Во всех трех когортах в части 3 ни один пациент, пригодный для оценки иммуногенности даратумумаба, не показал положительный результат на антитела к даратумумабу, что указывает на низкий риск иммуногенности при подкожном введении даратумумаба.

- 5 **[00430]** Режимы на основе даратумумаба последовательно демонстрировали эффективность у пациентов с NDMM и RRMM. Однако лечение даратумумабом проводится в сочетании с кортикостероидами, включая дексаметазон и преднизон, для снижения IRR. Часть 3 исследования PAVO была направлена на определение того, поддерживает ли постепенная отмена кортикостероидов при лечении DARA п/к
- 10 адекватную переносимость в контексте возникновения IRR без потери эффективности. Представленные в настоящем документе результаты демонстрируют, что постепенная отмена кортикостероидов безопасна у пациентов с RRMM, получающих DARA п/к. В частности, профили переносимости в 3 когортах с различными схемами постепенной отмены кортикостероидов были сопоставимы с предыдущими сообщениями о
- 15 даратумумабе без увеличения частоты IRR (Mateos *et al.*, *Lancet Haematol.* 7(5):e370-e380 (2020); San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021); Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)).
- [00431]** Важно отметить, что эти результаты свидетельствуют о том, что постепенная отмена кортикостероидов не снижает эффективность DARA п/к, поскольку пациенты,
- 20 которые получали DARA п/к при одновременной постепенной отмене кортикостероидов, достигли аналогичной эффективности с точки зрения частоты ответов и продолжительности ответов по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию даратумумабом п/к в присутствии кортикостероидов (Mateos *et al.*, *Lancet Haematol.* 7(5):e370-e380 (2020); San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021);
- 25 Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)). В 3 объединенных когортах ORR составила 40,5% (95% ДИ: 25,6%, 56,7%), с 10 (23,8% (95% ДИ: 12,1%, 39,5%)) пациентов, достигших  $\geq$  VGPR. Для сравнения, ORR, наблюдаемая в случае DARA MD 1800 мг в части 1 PAVO (медианное значение последующего наблюдения 8,3 месяцев), составила 42,2% (Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)). В части 2 PAVO (медианное значение
- 30 последующего наблюдения 14,2 месяца) ORR для DARA п/к составила 52% (San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021)). В исследовании COLUMBA с медианным значением последующего наблюдения, равным 7,5 месяца, ORR составляла 41% для DARA п/к и 37% для DARA в/в (Mateos *et al.*, *Lancet Haematol.* 7(5):e370-e380 (2020)).

**[00432]** Более новые стратегии иммунотерапевтического лечения, включая биспецифические перенаправляющие антитела и Т-клеточную терапию химерного антигенного рецептора (CAR), продемонстрировали эффективность у пациентов с RRMM (Zhou *et al.*, *Front Immunol.* 11:620312 (2020); Usmani *et al.*, *Lancet* 398(10301):665-74 (2021); Verkleij *et al.*, *Blood Adv.* 5(8):2196-2215 (2021)). Однако пациентам, которые испытывают токсичность при лечении, включая синдром высвобождения цитокинов, можно назначать кортикостероиды, чтобы помочь справиться с побочными эффектами. К сожалению, кортикостероиды могут блокировать противоопухолевые эффекты новых иммунотерапевтических лекарственных средств. Например, кортикостероиды противопоказаны при инфузии CAR Т-клеток, поскольку они могут подавлять активность CAR Т-клеток (Zhou *et al.*, *Front Immunol.* 11:620312 (2020); Yakoub-Agha *et al.*, *Haematologica* 105(2):297-316 (2020)). Кроме того, ретроспективное исследование продемонстрировало, что использование более высокой кумулятивной дозы кортикостероидов сопровождалось более короткими исходами PFS и OS у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, получавших терапию CAR Т-клетками (Strati *et al.*, *Blood.* 137(23):3272-76 (2021)). Кроме того, отдельное ретроспективное исследование продемонстрировало, что исходное применение кортикостероидов сопровождалось более плохими исходами у пациентов с немелкоклеточным раком легких, которые получали блокаду PDL1 (Arbour *et al.*, *J Clin Oncol* 36(28):2872-78 (2018)). Хотя необходимы дополнительные исследования, результаты, представленные в настоящем документе, помогут определить будущее применение комбинированных схем с DARA п/к, включая терапию CAR Т-клетками, биспецифическими антителами и ингибиторами контрольных точек, где может быть предпочтительным отсутствие сопутствующих кортикостероидов или их ограниченное применение.

**[00433]** Это исследование с участием 42 пациентов с RRMM, получавших DARA п/к, показало, что быстрая постепенная отмена кортикостероидов в течение 1–3 недель являлась безопасной, без повышенного риска IRR и с результатами по фармакокинетике, иммуногенности и безопасности, согласующимися с предыдущими отчетами о DARA п/к. Таким образом, эти результаты показывают, что постепенная отмена кортикостероидов в течение 1–3 недель является безопасной и не ставит под угрозу эффективность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, получающих DARA п/к.

**[00434]** Даратумумаб одобрен для лечения пациентов с множественной миеломой (ММ). Имеются отчеты о безопасности, фармакокинетике и эффективности из части 3 исследования фазы 1b PAVO, в котором изучали 3 схемы постепенной отмены кортикостероидов до и после введения дозы во время подкожной терапии даратумумабом (DARA п/к). Пациенты с ММ с  $\geq 2$  линиями предшествующего лечения получали DARA п/к (даратумумаб 1800 мг + rHuPH20 30 000 Ед в 15 мл) 1 р/нед в циклах 1–2, 1 р/2 нед в циклах 3–6 и 1 р/4 нед после этого. Пациенты также получали 3-недельную схему с постепенной отменой (без кортикостероидов к дню 22 цикла 1) метилпреднизолона (п/о / в/в до введения дозы; п/о после введения дозы), 2-недельную схему с постепенной отменой (без кортикостероидов к дню 15 цикла 1) метилпреднизолона (п/о / в/в до введения дозы; п/о после введения дозы) или 1-недельную схему с постепенной отменой (без кортикостероидов к дню 8 цикла 1) дексаметазона (в/в до введения дозы). Основным конечным показателем являлась безопасность. Пациенты (3-недельная схема: n = 15; 2-недельная схема: n = 15; 1-недельная схема: n = 12) получали медианное значение 3 предшествующие линии лечения. При быстрой постепенной отмене кортикостероидов не наблюдалось никаких новых проблем с безопасностью или повышенных показателей IRR. IRR были зарегистрированы у 5 (11,9%) пациентов, как правило, имели легкую степень и возникали при первом введении DARA п/к. При последующем введении DARA п/к IRR не возникали. Средние концентрации DARA в сыворотке (мкг/мл) в день 1 цикла 3 (до введения дозы) составляли 604, 731 и 706 мкг/мл в 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной группах соответственно. В общей сложности при медианном значении последующего наблюдения 8,3 месяца общая частота ответов составила 40,5%. При медианных значениях последующего наблюдения, равных 9,2, 11,1 и 8,3 месяца в 3-недельной, 2-недельной и 1-недельной группах соответственно, общая частота ответов составила 40,0%, 40,0%, 41,7%. Быстрая постепенная отмена кортикостероидов в течение 3 недель является безопасной для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, получающих DARA п/к. Эти данные помогут определить будущие схемы лечения DARA п/к, где является предпочтительным ограничение сопутствующих кортикостероидов.

Таблица 2. Исходные демографические данные и характеристики заболевания

	DARA п/к 1800 мг			
	3-недельная группа (n = 15)	2-недельная группа (n = 15)	1-недельная группа (n = 12)	Всего (N = 42)
Средний возраст (диапазон), лет	66,0 (59–81)	69,0 (52–86)	72,5 (58–84)	69,5 (52–86)
Возрастная категория, n (%)				
18 – < 65 лет	4 (26,7)	6 (40,0)	2 (16,7)	12 (28,6)
65 – < 75 лет	9 (60,0)	7 (46,7)	5 (41,7)	21 (50,0)
≥ 75 лет	2 (13,3)	2 (13,3)	5 (41,7)	9 (21,4)
Медианная (диапазон) масса тела, кг	77,0 (56,0–151,3)	81,0 (50,0–100,0)	76,1 (44,0–103,0)	77,8 (44,0–151,3)
Показатель ECOG PS, n (%)				
0	5 (33,3)	8 (53,3)	4 (33,3)	17 (40,5)
1	9 (60,0)	7 (46,7)	6 (50,0)	22 (52,4)
2	1 (6,7)	0	2 (16,7)	3 (7,1)
Стадия заболевания ISS <sup>a</sup> , n (%)				
I	9 (60,0)	8 (53,3)	5 (41,7)	22 (52,4)
II	4 (26,7)	2 (13,3)	6 (50,0)	12 (28,6)
III	2 (13,3)	5 (33,3)	1 (8,3)	8 (19,0)
Тип множественной миеломы <sup>b</sup> , n (%)				
IgG	9 (60,0)	8 (53,3)	7 (58,3)	24 (57,1)
IgA	1 (6,7)	3 (20,0)	3 (25,0)	7 (16,7)
Легкая цепь	5 (33,3)	4 (26,7)	2 (16,7)	11 (26,2)
Медиана (диапазон) времени от постановки диагноза, лет	6,3 (2,3–19,2)	5,6 (0,7–14,3)	5,8 (2,0–17,2)	5,9 (0,7–19,2)
Медианное значение (диапазон) предыдущих линий терапии	2 (2–7)	2 (2–4)	4 (2–6)	3 (2–7)
Предыдущие линии терапии, n (%)				
≤ 3	11 (73,3)	14 (93,3)	6 (50,0)	31 (73,8)
> 3	4 (26,7)	1 (6,7)	6 (50,0)	11 (26,2)
Ранее перенесенная ASCT, n (%)	14 (93,3)	12 (80,0)	3 (25,0)	29 (69,0)

<b>DARA п/к 1800 мг</b>				
	<b>3-недельная группа (n = 15)</b>	<b>2-недельная группа (n = 15)</b>	<b>1-недельная группа (n = 12)</b>	<b>Всего (N = 42)</b>
Предшествующее получение PI, n (%)				
Бортезомиб	15 (100,0)	15 (100,0)	12 (100,0)	42 (100,0)
Предшествующее получение IMiD, n (%)				
Леналидомид	15 (100,0)	14 (93,3)	10 (83,3)	39 (92,9)
Рефрактерность к, n (%)				
Бортезомиб	6 (40,0)	4 (26,7)	6 (50,0)	16 (38,1)
Леналидомид	7 (46,7)	8 (53,3)	9 (75,0)	24 (57,1)
PI и IMiD	4 (26,7)	7 (46,7)	8 (66,7)	19 (45,2)
Последняя линия терапии	6 (40,0)	10 (66,7)	9 (75,0)	25 (59,5)
Цитогенетический профиль <sup>c</sup> , n (%)				
Стандартный риск	n = 12 9 (75,0)	n = 12 9 (75,0)	n = 7 5 (71,4)	n = 31 23 (74,2)
Высокий риск	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (28,6)	8 (25,8)

ECOG PS, общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы; ISS — Международная система определения стадий; ASCT — трансплантация аутологичных стволовых клеток; PI — ингибитор протеасом; IMiD — иммуномодулирующее лекарственное средство.

5 <sup>a</sup> Стадирование по ISS проведено на основе комбинации сывороточного  $\beta$ 2-микроглобулина и альбумина.

<sup>b</sup> Путем иммунофиксации.

10 <sup>c</sup> Определение цитогенетических аномалий основано на флуоресцентной гибридизации in situ или тестировании кариотипа. Процентные значения рассчитывали с числом пациентов в каждой группе лечения в качестве знаменателя.

**Таблица 3. Наиболее распространенные НЯВЛ по предпочтительному термину**

	<b>3-недельная группа (n = 15)</b>	<b>2-недельная группа (n = 15)</b>	<b>1-недельная группа (n = 12)</b>	<b>Всего (n = 42)</b>
Любые НЯВЛ, n (%)	15 (100)	15 (100)	12 (100)	42 (100)
Любые НЯВЛ степени $\geq 3$ , n (%)	9 (60,0)	8 (53,3)	4 (33,3)	21 (50,0)
Наиболее частые ( $\geq 25\%$ ) НЯВЛ (любой степени), n (%)				
Гематологические				
Анемия	1 (6,7)	2 (13,3)	4 (33,3)	7 (16,7)

Не гематологические				
Тошнота	8 (53,3)	3 (20,0)	2 (16,7)	13 (31,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	6 (40,0)	3 (20,0)	1 (8,3)	10 (23,8)
Назофарингит	5 (33,3)	5 (33,3)	1 (8,3)	11 (26,2)
Головная боль	5 (33,3)	1 (6,7)	1 (8,3)	7 (16,7)
Утомляемость	4 (26,7)	4 (26,7)	1 (8,3)	9 (21,4)
Диарея	4 (26,7)	3 (20,0)	4 (33,3)	11 (26,2)
Пирексия	4 (26,7)	2 (13,3)	3 (25,0)	9 (21,4)
Боль в конечности	4 (26,7)	1 (6,7)	3 (25,0)	8 (19,0)
Головокружение	4 (26,7)	1 (6,7)	0	5 (11,9)
Артральгия	3 (20,0)	4 (26,7)	3 (25,0)	10 (23,8)
Кашель	3 (20,0)	4 (26,7)	0	7 (16,7)
Эритема	2 (13,3)	4 (26,7)	0	6 (14,3)
Астения	1 (6,7)	2 (13,3)	4 (33,3)	7 (16,7)
Периферический отек	1 (6,7)	0	4 (33,3)	5 (11,9)
Мышечные спазмы	1 (6,7)	0	3 (25,0)	4 (9,5)
Наиболее частые ( $\geq 5\%$ ) НЯВЛ степени $\geq 3$ , n (%)				
Гематологические				
Анемия	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (16,7)	4 (9,5)
Лимфопения	2 (13,3)	0	1 (8,3)	3 (7,1)
Нейтропения	0	3 (20,0)	0	3 (7,1)
Не гематологические				
Боль в костях	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (8,3)	3 (7,1)

НЯВЛ — нежелательное явление, возникшее во время лечения.

**Таблица 4. Наиболее частые (по меньшей мере 10%) нежелательные явления, возникшие во время лечения по системно-органному классу и предпочтительному термину; полная выборка для анализа из участников, получивших лечение**

5

	Часть 3 (1800 мг комб.)			Всего
	3-недельная постепенная отмена	2-недельная постепенная отмена	1-недельная постепенная отмена	
Набор данных: все, получившие лечение	15	15	12	42

	Часть 3 (1800 мг комб.)			
	3-недельная постепенная отмена	2-недельная постепенная отмена	1-недельная постепенная отмена	Всего
Общее число субъектов с НЯВЛ	15 (100,0%)	15 (100,0%)	12 (100,0%)	42 (100,0%)
Система MedDRA — системно-органный класс / предпочтительный термин				
Общие расстройства и реакции в месте введения	11 (73,3%)	10 (66,7%)	9 (75,0%)	30 (71,4%)
Утомляемость	4 (26,7%)	4 (26,7%)	1 (8,3%)	9 (21,4%)
Пирексия	4 (26,7%)	2 (13,3%)	3 (25,0%)	9 (21,4%)
Астения	1 (6,7%)	2 (13,3%)	4 (33,3%)	7 (16,7%)
Озноб	2 (13,3%)	1 (6,7%)	2 (16,7%)	5 (11,9%)
Отек периферический	1 (6,7%)	0	4 (33,3%)	5 (11,9%)
Инфекции и инвазии	12 (80,0%)	9 (60,0%)	6 (50,0%)	27 (64,3%)
Назофарингит	5 (33,3%)	5 (33,3%)	1 (8,3%)	11 (26,2%)
Инфекция верхних дыхательных путей	6 (40,0%)	3 (20,0%)	1 (8,3%)	10 (23,8%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	9 (60,0%)	7 (46,7%)	8 (66,7%)	24 (57,1%)
Тошнота	8 (53,3%)	3 (20,0%)	2 (16,7%)	13 (31,0%)
Диарея	4 (26,7%)	3 (20,0%)	4 (33,3%)	11 (26,2%)
Запор	2 (13,3%)	3 (20,0%)	2 (16,7%)	7 (16,7%)
Рвота	2 (13,3%)	2 (13,3%)	2 (16,7%)	6 (14,3%)
Заболевания скелетно-мышечной и соединительнотканной систем	6 (40,0%)	9 (60,0%)	8 (66,7%)	23 (54,8%)
Артралгия	3 (20,0%)	4 (26,7%)	3 (25,0%)	10 (23,8%)
Боль в конечности	4 (26,7%)	1 (6,7%)	3 (25,0%)	8 (19,0%)
Боль в костях	2 (13,3%)	3 (20,0%)	2 (16,7%)	7 (16,7%)
Боль в спине	1 (6,7%)	3 (20,0%)	2 (16,7%)	6 (14,3%)
Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения	6 (40,0%)	8 (53,3%)	1 (8,3%)	15 (35,7%)
Кашель	3 (20,0%)	4 (26,7%)	0	7 (16,7%)
Боль в ротоглотке	2 (13,3%)	3 (20,0%)	0	5 (11,9%)
Нарушения со стороны нервной системы	7 (46,7%)	4 (26,7%)	2 (16,7%)	13 (31,0%)
Головная боль	5 (33,3%)	1 (6,7%)	1 (8,3%)	7 (16,7%)
Головокружение	4 (26,7%)	1 (6,7%)	0	5 (11,9%)

	Часть 3 (1800 мг комб.)			
	3-недельная постепенная отмена	2-недельная постепенная отмена	1-недельная постепенная отмена	Всего
Расстройство метаболизма и питания	7 (46,7%)	4 (26,7%)	1 (8,3%)	12 (28,6%)
Снижение аппетита	3 (20,0%)	1 (6,7%)	1 (8,3%)	5 (11,9%)
Заболевания кровеносной и лимфатической системы	4 (26,7%)	3 (20,0%)	4 (33,3%)	11 (26,2%)
Анемия	1 (6,7%)	2 (13,3%)	4 (33,3%)	7 (16,7%)
Заболевания кожи и подкожной ткани	6 (40,0%)	5 (33,3%)	0	11 (26,2%)
Эритема	2 (13,3%)	4 (26,7%)	0	6 (14,3%)

Обозначения: комб. — в комбинации.

Нежелательные явления регистрируются с использованием MedDRA версии 23.1.

Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в каждой группе в качестве знаменателя.

**Таблица 5. Наиболее частые (по меньшей мере 5%) нежелательные явления степени 3 или выше, возникшие во время лечения, по системно-органному классу и предпочтительному термину; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение**

5

	Часть 3 (1800 мг комб.)			Всего
	3-недельная постепенная отмена	2-недельная постепенная отмена	1-недельная постепенная отмена	
Набор данных: все, получившие лечение	15	15	12	42
Общее число субъектов с НЯВЛ степени 3 или выше	9 (60,0%)	8 (53,3%)	4 (33,3%)	21 (50,0%)
Система MedDRA — системно- органный класс / предпочтитель- ный термин				

	Часть 3 (1800 мг комб.)			Всего
	3-недельная постепенная отмена	2-недельная постепенная отмена	1-недельная постепенная отмена	
Заболевания кровеносной и лимфатической системы	3 (20,0%)	3 (20,0%)	2 (16,7%)	8 (19,0%)
Анемия	1 (6,7%)	1 (6,7%)	2 (16,7%)	4 (9,5%)
Лимфопения	2 (13,3%)	0	1 (8,3%)	3 (7,1%)
Нейтропения	0	3 (20,0%)	0	3 (7,1%)
Заболевания скелетно- мышечной и соединительно- тканной систем	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (8,3%)	4 (9,5%)
Боль в костях	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (8,3%)	3 (7,1%)

Обозначения: комб. — в комбинации.

Нежелательные явления регистрируются с использованием MedDRA версии 23.1.

Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в каждой группе в качестве знаменателя.

**[00435]** Содержание всех патентов, опубликованных заявок и ссылок, упоминаемых в данном документе, включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

- 5 **[00436]** Несмотря на то, что иллюстративные варианты осуществления данного изобретения были конкретным образом представлены и описаны в данном документе, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в данное изобретение могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, без отступления от объема вариантов осуществления данного изобретения, охватываемых
- 10 прилагаемой формулой изобретения.

## ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и кортикостероида в течение времени,
- 15 достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем режим дозирования включает в себя уменьшение, прекращение или уменьшение с последующим прекращением введения кортикостероида субъекту.

2. Способ по варианту осуществления 1, в котором количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на около 60%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.
3. Способ по варианту осуществления 1, в котором количество кортикостероида, вводимого субъекту, уменьшают на около 60%, затем на около 30%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.
4. Способ по любому из вариантов осуществления 1–3, в котором количество кортикостероида, вводимого субъекту, вводят однократно, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.
5. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, в котором антитело к CD38 вводят один раз в неделю, каждые 2 недели или каждые 4 недели в течение 28-дневного цикла.
6. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, в котором антитело к CD38 вводят один раз в неделю в течение цикла 1, каждые 2 недели в течение циклов 2–5 и затем каждые 4 недели.
7. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:
  - введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы в дни 1, 8, 15 и 22;
  - введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;
  - введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8;
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8;
  - введение около 30 мг кортикостероида до введения дозы в день 15; и
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.
8. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:
  - введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гNuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг метилпреднизолона (МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;  
введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;  
введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 8;  
5 введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8;  
введение около 30 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 15; и  
10 введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

9. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы гHuPH20 в дни 1, 8, 15 и 22;

- 15 введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;  
введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;  
введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8; и  
введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

- 20 10. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

- 25 введение около 100 мг метилпреднизолона (МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;  
введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;  
введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 8; и  
30 введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

11. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:

введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и

введение около 20 мг кортикостероида внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

- 5 12. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:
- а) введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- 10 б) введение около 20 мг дексаметазона внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.
13. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:
- 15 введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы в дни 1, 8, 15 и 22;
- введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;
- введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8;
- 20 введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8;
- введение около 30 мг кортикостероида до введения дозы в день 15; и
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.
14. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного
- 25 цикла, причем терапия включает:
- введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы гHuPH20 в дни 1, 8, 15 и 22;
- 30 введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;
- введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8; и
- введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

15. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:
- 5 а) введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед в дни 1, 8, 15 и 22; и
- б) введение около 20 мг кортикостероида до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.
16. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и дозы кортикостероидов  $< 0,05$  мг/кг/день или эквивалентной в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли.
- 10 17. Способ по варианту осуществления 16, в котором вводят дозу кортикостероидов  $< 0,01$  мг/кг/день или эквивалентную.
- 15 18. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при дозе кортикостероидов  $\leq 0,05$  мг/кг/день или эквивалентной.
- 20 19. Способ по варианту осуществления 18, в котором контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при дозе кортикостероидов  $\leq 0,01$  мг/кг/день или эквивалентной.
20. Способ по варианту осуществления 18, в котором контроля заболевания или 25 полной ремиссии достигают и/или поддерживают без сопутствующего введения кортикостероида.
21. Способ по любому из вариантов осуществления 16–20, дополнительно включающий введение субъекту предшествующей терапии в течение 28-дневного цикла, причем предшествующая терапия включает:

введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг метилпреднизолона (МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;

5 введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;  
введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 8;

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8;

10 введение около 30 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 15; и

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 16–20, дополнительно включающий введение субъекту предшествующей терапии в течение 28-дневного цикла, причем предшествующая терапия включает:

15 введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;

введение около 100 мг метилпреднизолона (МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;

20 введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;  
введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 8; и

введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

25 23. Способ по любому из вариантов осуществления 16–20, дополнительно включающий введение субъекту предшествующей терапии в течение 28-дневного цикла, причем предшествующая терапия включает:

а) введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и

30 б) введение около 20 мг дексаметазона внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.

24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–23, в котором кортикостероид содержит бетаметазон, кортизол, кортизон, дексаметазон, глюкокортикоид, гидрокортизон, метилпреднизолон (MP), преднизолон, преднизон, триамцинолон или их комбинацию.
- 5 25. Способ по любому из вариантов осуществления 1–23, в котором кортикостероид содержит дексаметазон, метилпреднизолон, преднизон или их комбинацию.
26. Способ по любому из вариантов осуществления 1–25, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CD38-положительную гематологическую злокачественную опухоль.
- 10 27. Способ по любому из вариантов осуществления 1–25, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.
28. Способ по варианту осуществления 27, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.
- 15 29. Способ по любому из вариантов осуществления 1–28, в котором антитело к CD38 содержит:
- а) определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2 и HCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 6, 7 и 8 соответственно; и/или
- 20 б) определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно.
30. Способ по варианту осуществления 29, в котором антитело к CD38 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 4, последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 5 или обе последовательности.
- 25 31. Способ по варианту осуществления 29, в котором антитело к CD38 содержит последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 12, последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 13 или обе последовательности.
- 30

32. Способ по любому из вариантов осуществления 1–31, в котором антитело к CD38 относится к подтипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.
33. Способ по варианту осуществления 32, в котором антитело к CD38 относится к подтипу IgG1.
- 5 34. Способ по варианту осуществления 33, в котором антитело к CD38 относится к подтипу IgG1/κ.
35. Способ по любому из вариантов осуществления 1–28, в котором антитело к CD38 представляет собой даратумумаб.
- 10 36. Способ по любому из вариантов осуществления 1–35, в котором антитело к CD38 вводят в фармацевтической композиции, содержащей от около 1200 мг до около 5000 мг антитела к CD38.
37. Способ по варианту осуществления 36, в котором фармацевтическая композиция содержит около 1800 мг антитела к CD38.
38. Способ по варианту осуществления 36 или 37, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит гиалуронидазу.
- 15 39. Способ по варианту осуществления 38, в котором гиалуронидаза представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу гHuPH20.
40. Способ по варианту осуществления 38 или 39, в котором фармацевтическая композиция содержит от около 750 Ед до около 75 000 Ед гиалуронидазы.
- 20 41. Способ по варианту осуществления 40, в котором фармацевтическая композиция содержит около 30 000 Ед гиалуронидазы.
42. Способ по любому из вариантов осуществления 36–41, в котором антитело к CD38 и гиалуронидазу вводят в комбинированной лекарственной форме.
43. Способ по любому из вариантов осуществления 36–42, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит:
- 25 около 4,9 мг L-гистидина;  
около 18,4 мг L-гистидина гидрохлорида моногидрата;

около 13,5 мг L-метионина;  
около 6 мг полисорбата 20 (PS-20); и  
около 735,1 мг сорбита.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 36–43, в котором фармацевтическая композиция имеет рН около 5,5.
45. Способ по любому из вариантов осуществления 36–43, в котором фармацевтическая композиция имеет рН около 5,6.
46. Способ по любому из вариантов осуществления 36–45, в котором фармацевтическая композиция имеет общий объем около 15 мл.
47. Способ по любому из вариантов осуществления 1–46, в котором антитело к CD38 вводят подкожно.
48. Способ по любому из вариантов осуществления 1–47, в котором возраст субъекта составляет 18 лет или более.
49. Способ по любому из вариантов осуществления 1–48, в котором субъект ранее не получал терапию антителом к CD38.
50. Способ по любому из вариантов осуществления 1–48, в котором субъект получил по меньшей мере две предшествующие линии антимиеломной терапии.
51. Способ по варианту осуществления 50, в котором по меньшей мере две предшествующие линии антимиеломной терапии включают ингибитор протеасом (PI), введение иммуномодулирующего лекарственного средства (IMiD), трансплантацию гематопозитических стволовых клеток (ТГСК), поддерживающую терапию или их комбинацию.
52. Способ по варианту осуществления 51, в котором IMiD представляет собой леналидомид.
53. Способ по вариантам осуществления 51 или 52, в котором PI представляет собой бортезомиб, карфилзомиб или иксазомиб.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 51–53, в котором ТГСК представляет собой аутологичную ТГСК.
55. Способ по любому из вариантов осуществления 51–53, в котором две линии терапии включают IMiD и PI.
- 5 56. Способ по любому из вариантов осуществления 1–55, в котором субъект является рефрактерным к по меньшей мере одной линии терапии.
57. Способ по любому из вариантов осуществления 1–56, который вызывает по меньшей мере частичный ответ у субъекта.
- 10 58. Способ по варианту осуществления 57, который вызывает частичный ответ у субъекта.
59. Способ по любому из вариантов осуществления 1–56, который вызывает по меньшей мере очень хороший частичный ответ у субъекта.
60. Способ по варианту осуществления 59, который вызывает полный ответ у субъекта.
- 15 61. Способ по варианту осуществления 59, который вызывает строгий полный ответ у субъекта.
62. Способ по любому из вариантов осуществления 1–61, который улучшает один или более критериев эффективности у субъекта.
- 20 63. Способ по варианту осуществления 62, в котором один или более критериев эффективности включают выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа или по меньшей мере частичный ответ или любую их комбинацию.
64. Способ по варианту осуществления 62, в котором один или более критериев эффективности включают частичный ответ, очень хороший частичный ответ, 25 полный ответ или строгий полный ответ.
65. Способ по любому из вариантов осуществления 1–61, в котором у субъекта наблюдается улучшение одного или более критериев эффективности,

соответствующих субъекту, получающему введение антитела к CD38 и непрерывное введение кортикостероидов.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 1–61, в котором у субъекта наблюдается увеличенное улучшение одного или более критериев эффективности по сравнению с субъектом, получающим введение антитела к CD38 и непрерывное введение кортикостероидов.
67. Способ по любому из вариантов осуществления 1–66, дополнительно включающий введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов.
68. Способ по варианту осуществления 67, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов содержат Т-клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR) (CAR-Т-клетку), натуральную киллерную клетку, экспрессирующую CAR (клетку CAR-NK) экспрессирующий CAR (клетку CAR-M), химиотерапевтический агент, биспецифическое антитело, ингибитор иммунных контрольных точек, Т-клеточный перенаправляющий агент или их комбинацию.
69. Способ по варианту осуществления 68, в котором клетка CAR-Т, клетка CAR-NK или клетка CAR-M является аллогенной.
70. Способ по варианту осуществления 68 или 69, в котором CAR содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен.
71. Способ по варианту осуществления 70, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит компонент дзета-цепи гликопротеина CD3 на поверхности Т-клетки.
72. Способ по варианту осуществления 70 или 71, в котором внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с сопряженным с G-белком рецептором семейства C, группы 5, члена D (GPCR5D).
73. Способ по варианту осуществления 72, в котором внеклеточный антигенсвязывающий домен связывается с GPCR5D и CD3.

74. Способ по варианту осуществления 72 или 73, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов содержат анти-GPRC5D CAR-T клетки, анти-GPRC5D CAR-NK клетки или их комбинацию.
- 5 75. Способ по варианту осуществления 70, в котором внеклеточный антигенсвязывающий домен связывает антиген созревания В-клеток (BCMA).
76. Способ по варианту осуществления 75, в котором внеклеточный антигенсвязывающий домен связывает BCMA и CD3.
- 10 77. Способ по варианту осуществления 75 или 76, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов содержат анти-BCMA CAR-T клетки, анти-BCMA CAR-NK клетки или их комбинацию.
78. Способ по любому из вариантов осуществления 68–77, в котором ингибитор иммунных контрольных точек включает антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к PD-L2, антитело к LAG3, антитело к TIM3, антитело к CTLA-4 или их комбинацию.
- 15 79. Способ по любому из вариантов осуществления 68–78, в котором Т-клеточный перенаправляющий агент содержит растворимое биспецифическое антитело (bsAb) или заякоренный в мембране химерный антигенный рецептор или их комбинацию.
- 20 80. Способ по варианту осуществления 79, в котором растворимое биспецифическое антитело связывает GPRC5D и CD3.
81. Способ по варианту осуществления 79, в котором растворимое биспецифическое антитело связывает BCMA и CD3.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и кортикостероида в течение времени,  
5 достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем режим дозирования включает в себя уменьшение, прекращение или уменьшение с последующим прекращением введения кортикостероида субъекту.
2. Способ по п. 1, в котором количество кортикостероида, вводимого субъекту:
  - а) уменьшают на около 60%, а затем прекращают введение в течение  
10 28-дневного цикла лечения;
  - б) уменьшают на около 60%, затем на около 30%, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения; или
  - с) вводят однократно, а затем прекращают введение в течение 28-дневного цикла лечения.
- 15 3. Способ по п. 1, в котором антитело к CD38 вводят один раз в неделю, каждые 2 недели или каждые 4 недели в течение 28-дневного цикла.
4. Способ по п. 3, в котором антитело к CD38 вводят один раз в неделю в течение цикла 1, каждые 2 недели в течение циклов 2–5 и затем каждые 4 недели.
5. Способ по п. 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного  
20 цикла, причем терапия включает:
  - введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы в дни 1, 8, 15 и 22;
  - введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;
  - 25 введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8;
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8;
  - введение около 30 мг кортикостероида до введения дозы в день 15; и
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.

6. Способ по п. 5, в котором терапия включает:
- введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;
  - введение около 100 мг метилпреднизолона (МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;
  - введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;
  - введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 8;
  - введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8;
  - введение около 30 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 15; и
  - введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 15 28-дневного цикла.
7. Способ по п. 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:
- введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы гHuPH20 в дни 1, 8, 15 и 22;
  - введение около 100 мг кортикостероида до введения дозы в день 1;
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в дни 1 и 2;
  - введение около 60 мг кортикостероида до введения дозы в день 8; и
  - введение около 20 мг кортикостероида после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.
8. Способ по п. 7, в котором терапия включает:
- введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22;
  - введение около 100 мг метилпреднизолона (МР) перорально или внутривенно до введения дозы в день 1;
  - введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в дни 1 и 2;
  - введение около 60 мг МР перорально или внутривенно до введения дозы в день 8; и
  - введение около 20 мг МР перорально после введения дозы в день 8 28-дневного цикла.

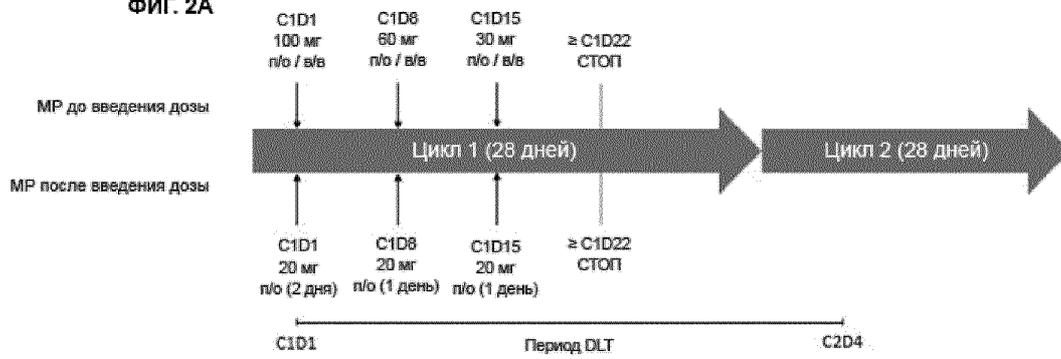
9. Способ по п. 1, включающий введение субъекту терапии в течение 28-дневного цикла, причем терапия включает:
- введение около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гиалуронидазы подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- 5                    введение около 20 мг кортикостероида внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.
10. Способ по п. 9, в котором терапия включает:
- а)            введение около 1800 мг даратумумаба и около 30 000 Ед рекомбинантной гиалуронидазы гHuPH20 подкожно в дни 1, 8, 15 и 22; и
- 10            б)            введение около 20 мг дексаметазона внутривенно до введения дозы в день 1 28-дневного цикла.
11. Способ по п. 1, в котором кортикостероид содержит бетаметазон, кортизол, кортизон, дексаметазон, глюкокортикоид, гидрокортизон, метилпреднизолон (MP), преднизолон, преднизон, триамцинолон или их комбинацию.
- 15            12. Способ по п. 11, в котором кортикостероид содержит дексаметазон, метилпреднизолон, преднизон или их комбинацию.
13. Способ по п. 1, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CD38-положительную гематологическую злокачественную опухоль.
- 20            14. Способ по п. 1, в котором антитело к CD38 содержит:
- а)            аминокислотные последовательности определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3 с SEQ ID NO: 6, 7 и 8 соответственно и аминокислотные последовательности определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с
- 25            SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно;
- б)            последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 4 и последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 5; или
- 30            в)            последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 12 и последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 13, или комбинацию вышеизложенного.

15. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и дозы кортикостероидов  $< 0,05$  мг/кг/день или эквивалентной в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли.
- 5
16. Способ по п. 15, в котором вводят дозу кортикостероидов  $< 0,01$  мг/кг/день или эквивалентную.
17. Способ по п. 15, в котором кортикостероид содержит бетаметазон, кортизол, кортизон, дексаметазон, глюкокортикоид, гидрокортизон, метилпреднизолон (MP), преднизолон, преднизон, триамцинолон или их комбинацию.
- 10
18. Способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 в течение времени, достаточного для лечения гематологической злокачественной опухоли, причем контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при дозе кортикостероидов  $\leq 0,05$  мг/кг/день или эквивалентной.
- 15
19. Способ по п. 18, в котором контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают при дозе кортикостероидов  $\leq 0,01$  мг/кг/день или эквивалентной.
- 20
20. Способ по п. 18, в котором контроля заболевания или полной ремиссии достигают и/или поддерживают без сопутствующего введения кортикостероида.

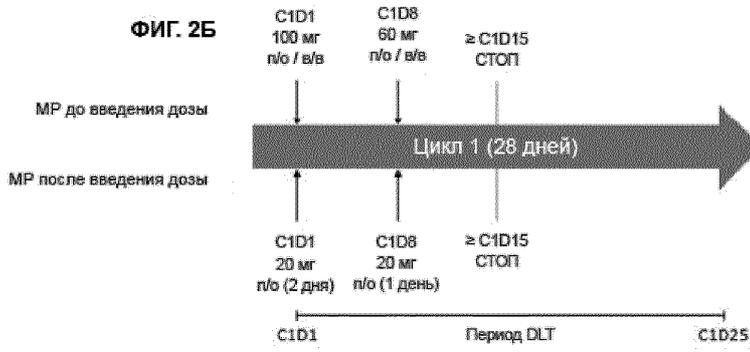
ФИГ. 1



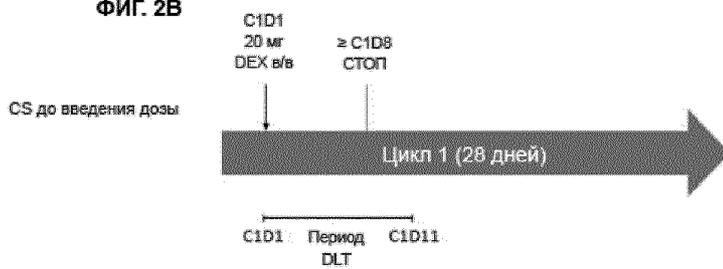
ФИГ. 2А



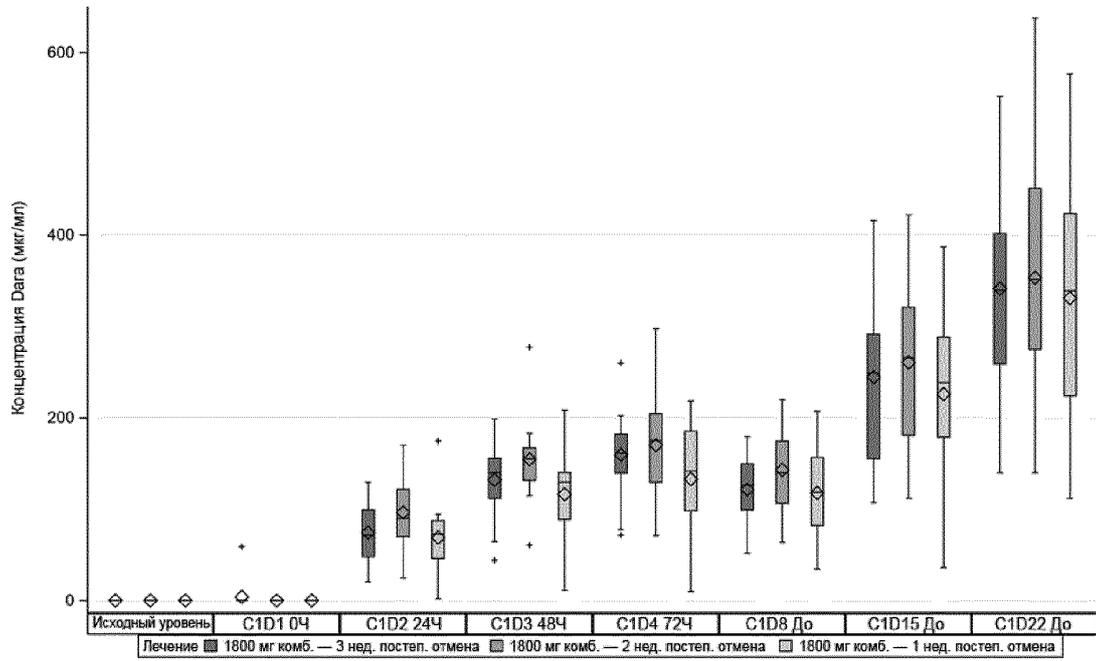
ФИГ. 2Б



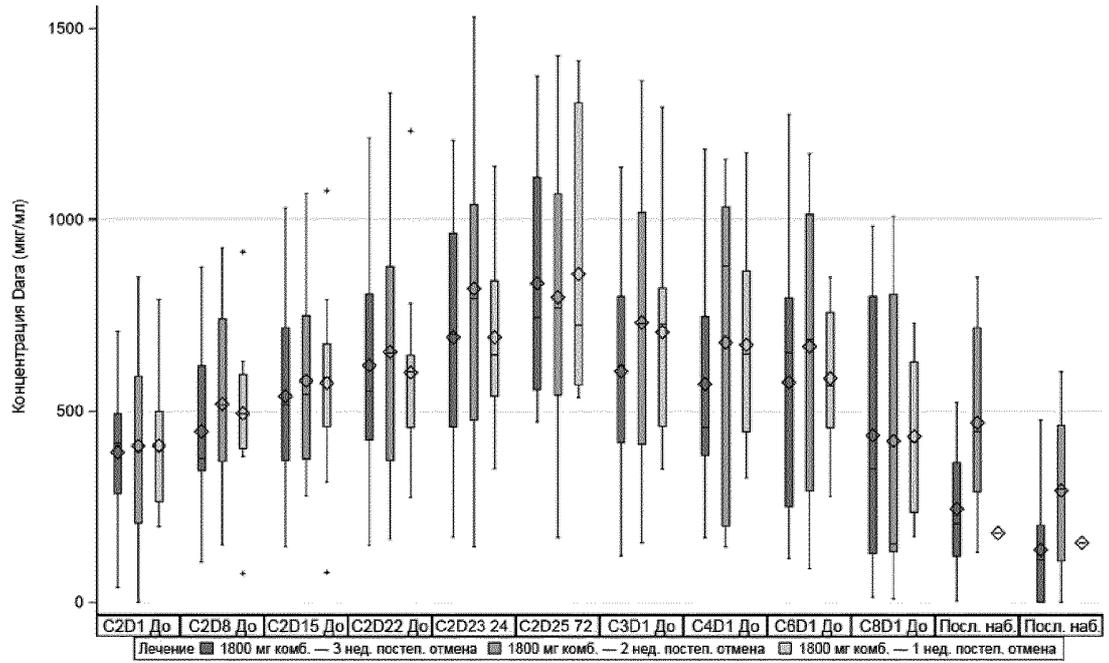
ФИГ. 2В



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5

