

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491633 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.13

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

(22) Дата подачи заявки
2022.12.22

(54) ПАРАДИГМА ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ АНТИТЕЛАМИ К CD19

(31) 21216714.2

(32) 2021.12.22

(33) EP

(86) PCT/EP2022/087393

(87) WO 2023/118395 2023.06.29

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Хертле Штефан, Штрибель Франк
(DE)

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

(57) Настоящее изобретение относится к антителам к CD19 для применения в лечении различных видов рака. Антитело к CD19 вводят пациентам с раком в конкретной дозе или согласно конкретной схемы введения.

A1

202491633

202491633

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581568EA/061

ПАРАДИГМА ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ АНТИТЕЛАМИ К CD19

Область техники

В настоящем изобретении представлено лечение, содержащее антитело к CD19, для применения в лечении различных видов рака.

Уровень техники

В-клетки представляют собой лимфоциты, которые играют большую роль в гуморальном иммунном ответе. Они вырабатываются в костном мозге большинства млекопитающих и составляют 5-15% циркулирующего лимфоидного пула. Основная функция В-клеток заключается в выработке антител к различным антигенам, и они являются важным компонентом адаптивной иммунной системы. Вследствие их критической роли в регуляции иммунной системы нарушение регуляции В-клеток ассоциировано с различными нарушениями, такими как рак. Они включают лимфомы и лейкозы, такие как неходжкинская лимфома (NHL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малая лимфоцитарная лимфома (SLL) и острый лимфобластный лейкоз (ALL).

NHL представляет собой гетерогенное злокачественное новообразование, происходящее из лимфоцитов. Хотя заболевание может возникать в любом возрасте, обычный дебют начинается у взрослых старше 40 лет, причем заболеваемость увеличивается с возрастом. NHL характеризуется клональной пролиферацией лимфоцитов, которые накапливаются в лимфатических узлах, крови, костном мозге и селезенке, хотя может быть вовлечен любой крупный орган. Текущей системой классификации, используемой патологоанатомами и клиницистами, является Классификация опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая разделяет NHL на предраковые и зрелые В-клеточные или Т-клеточные новообразования. Запрос данных врача в настоящее время разделяет NHL как вялотекущую или агрессивную для включения в клинические испытания. Группа вялотекущей NHL состоит в основном из фолликулярных подтипов, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, MALT (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой) и маргинальной зоны; вялотекущая форма охватывает примерно 50% вновь диагностированных пациентов с В-клеточной NHL. Агрессивная NHL включает пациентов с гистологическими диагнозами преимущественно диффузного В-крупноклеточного рака (DLBL, DLBCL или DLCL; где 40% всех вновь диагностированных пациентов имеют диффузный крупноклеточный рак), лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы.

В дополнение к NHL существует несколько типов лейкоза, возникающих в результате нарушения регуляции В-клеток.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (также известный как «хронический лимфоидный лейкоз» или «CLL») представляет собой тип лейкоза у взрослых, вызванный аномальным накоплением В-лимфоцитов. При CLL злокачественные лимфоциты могут выглядеть нормальными и зрелыми, но они не способны эффективно справляться с

инфекцией. CLL является наиболее распространенной формой лейкоза у взрослых. У мужчин вероятность развития CLL в два раза выше, чем у женщин. Однако ключевым фактором риска является возраст. CLL является неизлечимым заболеванием, но в большинстве случаев прогрессирует медленно. Многие люди с CLL ведут нормальный и активный образ жизни в течение многих лет. Вследствие медленного начала CLL на ранней стадии, как правило, не лечится, поскольку считается, что вмешательство на ранней стадии CLL не улучшает время выживания или качество жизни. Вместо этого состояние контролируется с течением времени. Начальное лечение CLL варьируется в зависимости от точного диагноза и прогрессирования заболевания. Существуют десятки средств, применяемых для терапии CLL. Комбинированные схемы химиотерапии, такие как FcR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб) и BR (ибрутиниб и ритуксимаб), эффективны как при впервые диагностированном, так и при рецидивирующем CLL. Аллогенная трансплантация костного мозга (стволовых клеток) редко используется в качестве первой линии лечения CLL вследствие ее риска.

Другим типом лейкоза является мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), которая считается вариантом CLL, в котором отсутствует клональный лимфоцитоз, необходимый для диагностики CLL, но в остальном имеет общие патологические и иммунофенотипические признаки (Campo et al., 2011). Определение SLL требует наличия лимфаденопатии и/или спленомегалии. Кроме того, количество В-лимфоцитов в периферической крови не должно превышать $5 \times 10^9/\text{л}$. При SLL диагноз должен быть подтвержден гистопатологической оценкой биопсии лимфатических узлов, когда это возможно (Hallek et al., 2008).

Другой тип лейкоза, острый лимфобластный лейкоз, характеризуется перепроизводством и непрерывным размножением злокачественных и незрелых лейкоцитов (также известных как лимфобласты) в костном мозге. Острый лимфобластный лейкоз чаще всего встречается в детском возрасте с пиковой частотой в 4-5 лет.

Молекула CD19 человека представляет собой структурно отличный рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на поверхности В-клеток человека, включая без ограничения пре-В-клетки, В-клетки в раннем развитии (т.е. незрелые В-клетки), зрелые В-клетки посредством терминальной дифференцировки в плазматические клетки и злокачественные В-клетки. CD19 экспрессируется большинством пре-В острых лимфобластных лейкозов (ALL), неходжкинских лимфом, В-клеточных хронических лимфоцитарных лейкозов (CLL), мелкоклеточных лимфоцитарных лимфом (SLL), пролимфоцитарных лейкозов, волосатоклеточных лейкозов, общих острых лимфоцитарных лейкозов и некоторых нуль-острых лимфобластных лейкозов (Nadler et al, J. Immunol., 131:244-250 (1983), Loken et al, Blood, 70:1316-1324 (1987), Uckun et al, Blood, 71:13-29 (1988), Anderson et al, 1984. Blood, 63:1424-1433 (1984), Scheuermann, Leuk. Lymphoma, 18:385-397(1995)). Экспрессия CD19 на плазматических клетках дополнительно предполагает, что он может быть экспрессирован на дифференцированных В-клеточных опухолях, таких как множественная миелома, плазмоцитомы, опухоли

Вальденстрема (Grossbard et al., Br. J. Haematol, 102:509- 15(1998); Treon et al, Semin. Oncol, 30:248-52(2003)). Следовательно, антиген CD19 является мишенью для иммунотерапии при лечении различных видов рака, таких как неходжкинская лимфома (NHL), хронический лимфолейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL) и/или острый лимфобластный лейкоз, включая каждый из подтипов, описанных в данном документе.

Тафаситамаб (прежние названия: MOR208 и XmAb®5574) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое нацелено на антиген CD19. Тафаситамаб был сконструирован в Fc-области IgG для усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC), тем самым улучшая ключевой механизм уничтожения опухолевых клеток и предлагая потенциал для повышения эффективности по сравнению с обычными антителами, то есть антителами без усиления. Тафаситамаб изучался или в настоящее время изучается в нескольких клинических исследованиях, таких как CLL, ALL и NHL. На основании исследования L-MIND тафаситамаб получил ускоренное одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в июле 2020 г. для применения в комбинации с леналидомидом для лечения взрослых с R/R DLBCL. Рекомендуемая доза тафаситамаба составляет 12 мг/кг, вводится в виде внутривенной (i.v.) инфузии.

Несмотря на недавние открытия и разработки нескольких противораковых средств, вследствие неблагоприятного прогноза для многих типов рака, включая опухоли, экспрессирующие CD19, все еще существует потребность в улучшенном способе или терапевтическом подходе для лечения таких типов рака.

Краткое описание изобретения

Была выявлена необходимость оптимизации схемы введения дозы тафаситамаба для снижения частоты визитов больниц/клиник пациентами, получающими лечение тафаситамабом. Ожидается, что снижение общей частоты визитов клиники наполовину снизит нагрузку на пациентов и поддержит долгосрочное соблюдение схемы лечения. Кроме того, учитывая тяжесть заболевания, сокращение визитов в больницу может привести к меньшему воздействию больничных инфекций в уже восприимчивой популяции.

В настоящем изобретении представлена парадигма лечения для терапии, включающей антитело к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу к CD19 для применения в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения рака, включающим введение субъекту-человеку, нуждающемуся в указанном лечении, антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу к CD19 для применения в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю до по меньшей мере одного раза каждые две недели. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые две недели. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 4 недели. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 5 недель. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 6 недель. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 7 недель. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 8 недель.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу к CD19 для применения в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю до одного раза каждые 4 недели.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу к CD19 для применения в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю до одного раза каждые две недели и до одного раза каждые 4 недели.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу к CD19 для применения в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг, и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю (QW) до одного раза каждые две недели (Q2W), начиная с цикла 1 дня 15 (C1D15) и далее, и с Q2W до одного раза каждые 4 недели (Q4W), начиная с цикла 4 дня 1 и далее.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу к CD19 для применения в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает схему введения дозы на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или более инфузий по сравнению с введением такого антитела к CD19 в дозе 12 мг/кг.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения частоты введения дозы антитела к CD19 в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения частоты введения дозы антитела к CD19 в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю до по меньшей мере одного раза в две недели. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 2 недели. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 4 недели. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 5 недель. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного

раза каждые 6 недель. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 7 недель. В одном варианте осуществления частоту введения дозы снижают до одного раза каждые 8 недель.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения частоты введения дозы антитела к CD19 в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю до одного раза в 4 недели.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения частоты введения дозы антитела к CD19 в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю до одного раза каждые две недели и до одного раза каждые 4 недели.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения частоты введения дозы антитела к CD19 в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг, и где такое введение дозы снижает частоту введения дозы с одного раза в неделю (QW) до одного раза каждые две недели (Q2W), начиная с цикла 1 дня 15 (C1D15) и далее, и с Q2W до одного раза каждые 4 недели (Q4W), начиная с цикла 4 дня 1 и далее.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения частоты введения дозы антитела к CD19 в лечении рака, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг и где такое введение дозы снижает схему введения дозы на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или более инфузий по сравнению с введением такого антитела к CD19 в дозе 12 мг/кг.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения нежелательных эффектов антитела к CD19 для применения в лечении рака в дозе по меньшей мере 24 мг/кг, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг до повышения дозы до по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в течение первого одного, двух или трех введений, и где после такого первого одного, двух или трех введений указанное антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам снижения нежелательных эффектов антитела к CD19 для применения в лечении рака в дозе по меньшей мере 24 мг/кг, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит переменную

область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), и область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, содержащую область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1 SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2 NPYNDG (SEQ ID NO: 2) и область HCDR3 GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, содержащую область LCDR1 RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2 RMSNLNS (SEQ ID NO: 5) и область LCDR3 MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 7) и переменную область легкой цепи DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 8).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 имеет эффекторную функцию. В другом аспекте антитело или фрагмент антитела, специфичные к CD19, имеют усиленную эффекторную функцию. В одном варианте осуществления эффекторная функция представляет собой ADCC. В одном варианте осуществления антитело или фрагмент антитела, специфичные к CD19, имеют повышенную активность ADCC. В дополнительном варианте осуществления антитело или фрагмент антитела, специфичные к CD19, содержат Fc-домен, содержащий аминокислотную замену в положении S239 и/или I332, где нумерация соответствует EU-индексу, как в Kabat. В дополнительном варианте осуществления антитело или фрагмент антитела, специфичные к CD19, содержат Fc-домен, содержащий аминокислотную замену S239D и аминокислотную замену I332E, где нумерация соответствует EU-индексу, как в Kabat.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит константную область тяжелой цепи ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSEFLYSLKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит константную область легкой цепи

RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 10).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит константную область тяжелой цепи

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9) и константную область легкой цепи

RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 10).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит область тяжелой цепи

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и область легкой цепи

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGV PDR FSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят путем внутривенной инфузии.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления раб представляет собой CD19-положительный раб.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому или лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой CD19-положительный хронический лимфоцитарный лейкоз или CD19-положительную неходжкинскую лимфому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек страдает от рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек страдает от рецидивирующей или рефрактерной CD19-положительной агрессивной неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек страдает от рецидивирующей или рефрактерной CD19-положительной агрессивной неходжкинской лимфомы и прогрессирует по меньшей мере по одной предшествующей схеме лечения. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), мантийноклеточную лимфому (MCL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или лимфому Беркитта. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек страдает от рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (r/g DLBCL).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления указанную внутривенную инфузию вводят в течение по меньшей мере 1,5 часа, по меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 2,5 часа, по меньшей мере 3 часов, по меньшей мере 3,5 часа, по меньшей мере 4 часов или по меньшей мере 4,5 часа.

В некоторых других вариантах осуществления указанную внутривенную инфузию вводят в течение по меньшей мере от 1,5 до 2,5 часа, по меньшей мере от 2,5 до 3 часов, по меньшей мере от 2,5 до 3,5 часа, по меньшей мере от 3 до 4 часов или по меньшей мере от 3,5 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа, 2 часов, от 2,5 до 3 часов, 3 часов, от 2,5 до 3,5 часа, от 3 до 4 часов или от 3,5 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч, по меньшей мере 40 мл/ч, по меньшей мере 50 мл/ч, по меньшей мере 60 мл/ч или по меньшей мере 70 мл/ч. В некоторых других вариантах осуществления указанную внутривенную инфузию первоначально вводят со скоростью инфузии 30 мл/ч, 40 мл/ч, 50 мл/ч, 60 мл/ч или 70 мл/ч в течение первых 30 минут, а затем ее повышают.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2 часов. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4 часов. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3,5 до 4 часов. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3,5 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение 4 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг до повышения дозы до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в течение первого одного, двух или трех введений, и где после такого первого одного, двух или трех введений антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к

CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 12 мг/кг в течение от 1,5 до 2,5 часа до повышения дозы по меньшей мере до 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), и где указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3 до 4 часов. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3,5 до 4 часов. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3,5 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение 4 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 12 мг/кг в течение от 1,5 до 2,5 часа в течение первого одного, двух или трех введений, и где после таких первого одного, двух или трех введений антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), и где указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3 до 4 часов. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3,5 до 4 часов. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3,5 до 4,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение 4 часов. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 12 мг/кг в течение от 1,5 до 2,5 часа до повышения дозы по меньшей мере до 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), и где указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 1,5 до 2,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 1,5 до 2 часов. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 12 мг/кг в течение от 1,5 до 2,5 часа в течение первого одного, двух или трех введений, и где после таких первого одного, двух или трех введений антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), и где указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 1,5 до 2,5 часа. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 1,5 до 2 часов. В некоторых других вариантах осуществления указанную повышенную дозу, составляющую по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), вводят в виде внутривенной инфузии в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 12 мг/кг в течение от 1,5 до 2,5 часа в течение первого одного, двух и трех введений, и где после такого первого одного, двух и трех введений антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), и где в течение первого одного, двух и трех введений указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 3 до 4,5 часа, и где для всех последующих введений указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение от 1,5 до 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 12 мг/кг в течение 2 часов для первого одного, двух и трех введений, и где после такого первого одного, двух и трех введений антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг), и где для первого одного, двух и трех введений указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение

4 часов, и где для всех последующих введений указанную повышенную дозу до по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) вводят в виде внутривенной инфузии в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение от 1,5 до 2,5 часа;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение от 3 до 4,5 часа.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение от 1,5 до 2,5 часа;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение 4 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение от 1,5 до 2,5 часа;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение от 1,5 до 2,5 часа.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение от 1,5 до 2,5 часа;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение от 2 до 2,5 или в течение 3 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение от 1,5 до 2,5 часа;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение 2 часов;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и третьего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение 4 часов, и

в день 1 четвертого 28-дневного цикла лечения и в день 1 любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение от 1,5 до 2,5 часа;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и третьего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение от 3 до 4,5 часа, и

в день 1 четвертого 28-дневного цикла лечения и в день 1 любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение от 1,5 до 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту-человеку антитела к CD19, где указанное антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой:

в дни 1, 4 и 8 первого 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг и в течение 2 часов;

в день 15 первого 28-дневного цикла лечения и в дни 1 и 15 второго и третьего 28-

дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение 4 часов, и

в день 1 четвертого 28-дневного цикла лечения и в день 1 любого последующего 28-дневного цикла лечения указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение 4 часов. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии в дозе по меньшей мере 24 мг/кг (например, 24 мг/кг или 30 мг/кг) и в течение от 1,5 до 2,5 часа, в течение от 1,5 до 2 часов, в течение 2 часов, в течение от 2 до 2,5 часа, в течение от 2 до 3 часов или в течение 3 часов. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2 часов, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение 2 часов, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4,5 часа, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4 часов, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах

осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3,5 до 4 часов, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение от 3,5 до 4,5 часов, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную внутривенную инфузию вводят в течение 4 часов, и где внутривенную инфузию вводят со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят во множественных введениях, включающих первое введение и одно или более последующих введений в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где каждое из первого введения и одного или более последующих введений антитела к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную первую внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2 часов со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение от 2 часов со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых вариантах осуществления одну или более последующих внутривенных инфузий вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа, в течение от 1,5 до 2 часов или в течение 2 часов. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят во множественных введениях, включающих первое введение и одно или более последующих введений в дозе по меньшей мере 24 мг/кг, где каждое из первого введения и одного или более последующих введений антитела к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную первую внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут, а одну или более последующих внутривенных инфузий вводят в течение от 1,5 до 2 часов или в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят во множественных введениях, включающих первое введение и одно или более последующих введений в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где каждое из первого введения и одного или более последующих введений антитела к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную первую внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4,5 часа со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4 часов со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В

течение от 1,5 до 2 часов со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение от 2 часов со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых вариантах осуществления одну или более последующих внутривенных инфузий вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа, в течение от 1,5 до 2 часов или в течение 2 часов. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят во множественных введениях, включающих первое введение и одно или более последующих введений в дозе по меньшей мере 24 мг/кг, например, 24 мг/кг или 30 мг/кг, где каждое из первого введения и одного или более последующих введений антитела к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную первую внутривенную инфузию вводят в течение от 1,5 до 2,5 часа со скоростью инфузии 70 мл/ч в течение первых 30 минут, а одну или более последующих внутривенных инфузий вводят в течение от 1,5 до 2 часов или в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят во множественных введениях, включающих первое введение и одно или более последующих введений в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, например, 24 мг/кг или 30 мг/кг, где каждое из первого введения и одного или более последующих введений антитела к CD19 вводят в виде внутривенной инфузии, и где указанную первую внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4,5 часа со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение от 3 до 4 часов со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение от 3,5 до 4 часов со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение от 3,5 до 4,5 часа со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых других вариантах осуществления первую внутривенную инфузию вводят в течение 4 часов со скоростью инфузии по меньшей мере 30 мл/ч в течение первых 30 минут. В некоторых вариантах осуществления одну или более последующих внутривенных инфузий вводят в течение от 3 до 4,5 часа, в течение от 3 до 4 часов, в течение от 3,5 до 4 часов, в течение от 3,5 до 4,5 часа или в течение 4 часов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в день 1 цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения составляет 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг до повышения дозы до по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления

указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в течение первого одного, двух или трех введений, и где после такого первого одного, двух или трех введений указанное антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, где в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг до повышения дозы в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг для первого одного, двух или трех введений, и где после такого первого одного, двух или трех введений антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, где в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в

дозе 24 мг/кг один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 24 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг до повышения дозы до 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в течение первого одного, двух или трех введений, и где после такого первого одного, двух или трех введений указанное антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к CD19 вводят в дозе 24 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 24 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, где в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу 24 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу 24 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу 24 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг один раз каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг до повышения дозы до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в течение первого одного, двух или трех введений, и где после такого первого одного, двух или трех введений указанное антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг, где антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг до повышения дозы до 24 мг/кг и до повышения дозы до 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в течение первого одного, двух или трех введений, и где после такого первого одного, двух или трех введений антитело к CD19 вводят в дозе 24 мг/кг, и где после введения в дозе 24 мг/кг антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг в день 1, день 4 и день 8 от начала лечения, а с дня 15 антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, где в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого

Термины «**MOR208**» и «**XmAb 5574**» и «**тафаситамаб**» используются в качестве синонимов для антитела к CD19 в соответствии с таблицей 1. В таблице 1 представлены аминокислотные последовательности MOR208/тафаситамаба. Антитело MOR208 описано в патенте США № 8524867, который включен посредством ссылки во всей своей полноте (в патенте США № 8524867 полная тяжелая цепь MOR208 представляет собой SEQ ID NO:87, а полная легкая цепь MOR208 представляет собой SEQ ID NO:106).

Термин «**Fc-область**» означает константную область антитела, которая у человека может относиться к подклассу IgG1, 2, 3, 4 или других. Последовательности Fc-областей человека доступны на веб-сайте IMGT.

Термин «**антитело**» означает молекулу иммуноглобулина, которая распознает и специфично связывается с мишенью, такой как белок, полипептид, пептид, углевод, полинуклеотид, липид или их комбинации, по меньшей мере, посредством одного сайта распознавания антигена в варибельной области молекулы иммуноглобулина. Используемый в данном документе термин «антитело» охватывает поликлональные антитела, моноклональные антитела, фрагменты антител (такие как фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv), одноцепочечные мутанты Fv (scFv), полиспецифические антитела, такие как биспецифические антитела, например, полученные из по меньшей мере двух интактных антител, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, слитые белки, содержащие антиген-определяющую часть антитела, и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, содержащую сайт распознавания антигена. Антитела могут иметь любой изотип (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класс (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласс. Как легкая, так и тяжелая цепи делятся на области структурной и функциональной гомологии. Различные классы иммуноглобулинов имеют различные и хорошо известные структуры субъединиц и трехмерные конфигурации. Антитела могут быть «голыми» или конъюгированными с другими молекулами, такими как токсины, радиоизотопы и т.д., либо непосредственно, либо посредством одного или более линкеров.

Термин «**антитело к CD19**» или «**антитело, которое связывается с CD19**» относится к антителу, которое способно связывать CD19 с достаточной аффинностью, так что антитело является применимым в качестве диагностического и/или терапевтического средства для нацеливания на CD19.

Термин «**моноклональное антитело**» относится к однородной или по сути однородной популяции антител, участвующей в высокоспецифическом распознавании и связывании одной антигенной детерминанты или эпитопа. Оно отличается от поликлональных антител, которые обычно включают различные антитела, направленные против различных антигенных детерминант. Термин «моноклональное антитело» охватывает как интактные, так и полноразмерные моноклональные антитела, а также фрагменты антител (такие как Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), одноцепочечные (scFv) мутанты, слитые белки, содержащие часть антитела, и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, содержащую сайт распознавания антигена. Кроме того,

«моноклональное антитело» относится к таким антителам, полученным любым количеством способов, включая без ограничения гибридому, фаговый отбор, рекомбинантную экспрессию и трансгенных животных.

Термин **«химерные антитела»** относится к антителам, где аминокислотная последовательность молекулы иммуноглобулина получена от двух или более видов. Как правило, переменная область как легкой, так и тяжелой цепей соответствует переменной области антител, полученных от одного вида млекопитающих (например, мыши, крысы, кролика и т.д.), с требуемой специфичностью, аффинностью и способностью, в то время как константные области гомологичны последовательностям в антителах, полученных от другого вида (обычно человека), чтобы избежать индукции иммунного ответа у этого вида.

Используемый в данном документе термин **«эффективное количество»** или **«терапевтически эффективное количество»** относится к количеству соединения или комбинации одного или более соединений, которые при введении (последовательно или одновременно) вызывают требуемый биологический или лекарственный ответ, например, разрушают, замедляют или останавливают рост раковых клеток-мишеней, замедляют или останавливают прогрессирование рака у пациента и/или задерживают, устраняют, уменьшают или иным образом облегчают один или более симптомов рака у пациента. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения или пациента и патологического состояния, подлежащего лечению, и может зависеть от таких факторов, как, например, вес и возраст пациента, тяжесть патологического состояния, способ введения и тому подобное, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» также относится к количеству, такому как одна или более доз, которое будет индуцировать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток.

Термин **«вводимый»** или **«введение»** включает без ограничения доставку с помощью инъекционной формы, такой как, например, внутривенный, внутримышечный, внутрикожный или подкожный путь, или слизистым путем, например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции или в виде раствора, капсулы или таблетки для приема внутрь.

Антитела к CD19

CD19 широко и однородно экспрессируется при различных видах рака крови, полученных из различных В-клеток. CD19 способен усиливать передачу сигналов В-клеточного рецептора, что важно для выживаемости В-клеток, и, следовательно, является терапевтической мишенью для лекарственных средств, направленных на лечение связанных с В-клетками лимфом и лейкозов.

Антитела, такие как тафаситамаб, могут быть созданы, например, путем получения и экспрессии синтетических генов, которые кодируют указанные аминокислотные

последовательности, или путем мутации генов зародышевой линии человека с получением гена, который кодирует указанные аминокислотные последовательности. Кроме того, указанное антитело и другие антитела к CD19 могут быть получены, например, с использованием одного или более из следующих способов.

Гуманизированные антитела могут быть получены путем замены последовательностей вариабельной Fv-области, которые непосредственно не участвуют в связывании антигена, эквивалентными последовательностями из вариабельных Fv-областей человека. Общие способы получения гуманизированных антител представлены Morrison, S.L., *Science*, 229:1202-1207 (1985), Oi et al., *BioTechniques*, 4:214 (1986), и в US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 5859205; и US 6407213. Эти способы включают выделение, обработку и экспрессию последовательностей нуклеиновых кислот, которые кодируют все или часть вариабельных областей иммуноглобулина Fv из по меньшей мере одной из тяжелой или легкой цепи. Источники такой нуклеиновой кислоты хорошо известны специалистам в данной области техники и, например, могут быть получены из гибридомы, продуцирующей антитело к заданной мишени, как описано выше, из генов иммуноглобулина зародышевой линии или из синтетических конструкций. Затем рекомбинантную ДНК, кодирующую гуманизированное антитело, можно клонировать в соответствующий вектор экспрессии.

Human germline sequences, for example, are disclosed in Tomlinson, I.A. et al., *J. Mol. Biol.*, 227:776-798 (1992); Cook, G. P. et al., *Immunol. Today*, 16: 237-242 (1995); Chothia, D. et al., *J. Mol. Bio.* 227:799-817 (1992); and Tomlinson et al., *EMBO J.*, 14:4628-4638 (1995). Каталог V BASE включает полный каталог последовательностей вариабельных областей иммуноглобулина человека (составленный Tomlinson, I.A. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Кембридж, Великобритания). Эти последовательности могут быть использованы в качестве источника последовательности человека, например, для каркасных областей и CDR. Консенсусные каркасные области человека также могут быть использованы, например, как описано в патенте США № 6300064. Также можно применять и другие способы гуманизации антител. Например, другие способы могут учитывать трехмерную структуру антитела, положения каркаса, которые находятся в трехмерной близости к детерминантам связывания, и иммуногенные пептидные последовательности. См., например, WO 90/07861; патенты США №№ 5693762; 5693761; 5585089; 5530101; и 6407213; Tempest et al. (1991) *Biotechnology* 9:266-271. Еще один способ называется «гуманизация» и описан, например, в U.S. 2005-008625.

Антитело может включать Fc-область человека, например, Fc-область дикого типа или Fc-область, которая включает одно или более изменений. В одном варианте осуществления константная область изменена, например, константная область IgG1 человека мутирована с включением замен S239D и/или I332E. Антитела также могут иметь мутации, которые стабилизируют дисульфидную связь между двумя тяжелыми цепями иммуноглобулина, такие как мутации в шарнирной области IgG4, как описано в данной области техники (например, Angal et al. (1993) *Mol. Immunol.* 30:105-08). См.

также, например, патент США 2005-0037000. Антитела к CD19 могут находиться в форме полноразмерных антител или в форме низкомолекулярных форм (например, биологически активных фрагментов антител или миниантител) антител к CD19, например, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fd, dAb, scFv и sc(Fv)₂. Другие антитела к CD19, охватываемые настоящим изобретением, включают однодоменное антитело (sdAb), содержащее одну переменную цепь, такую как VH или VL, или его биологически активный фрагмент. См., например, Moller et al., J. Biol. Chem., 285(49): 38348-38361 (2010); Harmsen et al., Appl. Microbiol. Biotechnol., 77(1):13-22 (2007); U.S. 2005/0079574 and Davies et al. (1996) Protein Eng., 9(6):531-7. Как и целое антитело, sdAb способно селективно связываться со специфическим антигеном. При молекулярной массе всего 12-15 кДа sdAb намного меньше, чем обычные антитела, и даже меньше, чем фрагменты Fab и одноцепочечные переменные фрагменты.

В данном документе представлены композиции, содержащие смесь антитела к CD19 или его антигенсвязывающего фрагмента и одного или более его кислотных вариантов, например, где количество кислотного(ых) варианта(ов) составляет менее чем около 80%, 70%, 60%, 60%, 50%, 40%, 30%, 30%, 20%, 30 10%, 5% или 1%. Также представлены композиции, содержащие антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие по меньшей мере один сайт дезамидирования, где pH композиции составляет от около 5,0 до около 6,5, так что, например, по меньшей мере около 90% антител к CD19 не дезамидированы (т.е. дезамидировано менее около 10% антител). В определенных вариантах осуществления менее чем около 5%, 3%, 2% или 1% антител являются дезамидированными. Значение pH может составлять от 5,0 до 6,0, например, 5,5 или 6,0. В некоторых вариантах осуществления значение pH составляет 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4 или 6,5.

«Кислый вариант» представляет собой вариант представляющего интерес полипептида, который является более кислым (например, как определено с помощью катионообменной хроматографии), чем представляющий интерес полипептид. Примером кислотного варианта является дезамидированный вариант.

«Дезамидированный» вариант полипептидной молекулы представляет собой полипептид, в котором один или большее количество остатков аспарагина исходного полипептида были преобразованы в аспартат, т.е. нейтральный амид боковой цепи был преобразован в остаток с общим кислотным свойством.

Термин «смесь», используемый в данном документе в отношении композиции, содержащей антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент, означает наличие как требуемого антитела к CD19 или его антигенсвязывающего фрагмента, так и одного или более его кислотных вариантов. Кислые варианты могут включать преимущественно дезамидированное антитело к CD19 с незначительными количествами другого(их) кислотного(ых) варианта(ов).

В некоторых вариантах осуществления аффинность связывания (KD), скорость ассоциации (KD on) и/или скорость диссоциации (KD off) антитела, которое было

мутировано для устранения дезамидирования, аналогичны таковым антитела дикого типа, например, имеющего разницу в менее чем около 5 раз, 2 раза, 1 раз (100%), 50%, 30%, 20%, 10%, 5%, 3%, 2% или 1%.

Биспецифические антитела

В определенных вариантах осуществления антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, присутствуют в биспецифическом антителе. Иллюстративные биспецифические антитела могут связываться с двумя различными эпитопами белка CD19. Другие такие антитела могут объединять сайт связывания CD19 с сайтом связывания с другим белком. Биспецифические антитела могут быть получены в виде полноразмерных антител или их форм с низкой молекулярной массой (например, биспецифические антитела F(ab')₂, биспецифические антитела sc(Fv)₂, биспецифические антитела диатела).

Традиционная продукция полноразмерных биспецифических антител основана на совместной экспрессии двух пар тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, при этом две цепи обладают различной специфичностью (Millstein et al., Nature, 305:537-539 (1983)). Согласно другому подходу переменные домены антител с требуемой специфичностью связывания сливаются с последовательностями константных доменов иммуноглобулина. ДНК, кодирующие слияния тяжелой цепи иммуноглобулина и, при необходимости, легкой цепи иммуноглобулина, вставляют в отдельные векторы экспрессии и котрансфицируют в подходящую клетку-хозяина. Это обеспечивает большую гибкость в регулировке соотношений трех полипептидных фрагментов. Однако возможно вставить кодирующие последовательности для двух или всех трех полипептидных цепей в один вектор экспрессии, когда экспрессия по меньшей мере двух полипептидных цепей в равных соотношениях приводит к высоким выходам.

Согласно другому подходу, описанному в патенте США № 5731168, граница взаимодействия между парой молекул антител может быть сконструирована так, чтобы максимально увеличить процент гетеродимеров, извлекаемых из культуры рекомбинантных клеток. Предпочтительная граница взаимодействия содержит по меньшей мере часть домена СН3. В этом способе одна или большее количество небольших боковых цепей аминокислот от границы взаимодействия первой молекулы антитела заменяются более крупными боковыми цепями (например, тирозином или триптофаном). Компенсирующие «впадины» идентичного или сходного размера с большой боковой цепью (цепями) создаются на границе взаимодействия второй молекулы антитела путем замены больших боковых цепей аминокислот на более мелкие (например, аланин или треонин). Это обеспечивает механизм увеличения выхода гетеродимера по сравнению с другими нежелательными конечными продуктами, такими как гомодимеры.

Биспецифические антитела включают сшитые или «гетероконъюгированные» антитела. Например, одно из антител в гетероконъюгате может быть связано с авидином, другое - с биотином. Гетероконъюгатные антитела можно получить с использованием любых удобных способов сшивания.

Технология «диатела» обеспечивает альтернативный механизм получения биспецифических фрагментов антител. Фрагменты содержат VH, соединенный с VL посредством линкера, который слишком короткий, чтобы сделать возможным спаривание между двумя доменами в одной цепи. Соответственно, домены VH и VL одного фрагмента вынуждены соединяться с комплементарными доменами VL и VH другого фрагмента, тем самым образуя два сайта связывания антигена.

Поливалентные антитела

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, присутствуют в поливалентном антителе. Поливалентное антитело может быть интернализировано (и/или катаболизировано) клеткой, экспрессирующей антиген, с которым связываются антитела, быстрее, чем бивалентное антитело. Антитела, описанные в данном документе, могут быть поливалентными антителами с тремя или большим количеством антигенсвязывающих сайтов (например, четырехвалентными антителами), которые можно легко получить путем рекомбинантной экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептидные цепи антитела. Поливалентное антитело может содержать домен димеризации и три или более антигенсвязывающих сайтов. Иллюстративный домен димеризации содержит (или состоит из) Fc-область или шарнирную область. Поливалентное антитело может содержать (или состоять из) от трех до около восьми (например, четырех) антигенсвязывающих сайтов. Поливалентное антитело необязательно содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь (например, по меньшей мере две полипептидные цепи), при этом полипептидная цепь содержит два или большее количество переменных доменов. Например, полипептидная цепь(и) могут содержать $VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$, где VD1 представляет собой первый переменный домен, VD2 представляет собой второй переменный домен, Fc представляет собой полипептидную цепь Fc-области, X1 и X2 представляют собой аминокислотный или пептидный спейсер, и n равно 0 или 1.

Конъюгированные антитела

Антитела, описанные в данном документе, могут представлять собой конъюгированные антитела, которые связаны с различными молекулами, включая макромолекулярные вещества, такие как полимеры (например, полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленимин (PEI), модифицированный PEG (PEI-PEG), полиглутаминовая кислота (PGA) (сополимеры N-(2-гидроксипропил) метакриламида (HPMA)), гиалуроновая кислота, радиоактивные вещества (например, ^{90}Y , ^{131}I), флуоресцентные вещества, люминесцентные вещества, гаптены, ферменты, хелаты металлов, лекарственные средства и токсины (например, кальхеамицин, экзотоксин A *Pseudomonas*, рицин (например, дегликозилированная цепь рицина A) и ауристатины, такие как ауристин E и ауристин F).

В одном варианте осуществления для улучшения цитотоксического действия антител к CD19 и, следовательно, их терапевтической эффективности антитела

конъюгируют с высокотоксичными веществами, включая радиоизотопы и цитотоксические средства. Эти конъюгаты могут избирательно доставлять токсическую нагрузку к целевому участку (т.е. к клеткам, экспрессирующим антиген, распознаваемый антителом), в то время как клетки, которые не распознаются антителом, сохраняются. Чтобы свести к минимуму токсичность, конъюгаты обычно разрабатывают на основе молекул с коротким периодом полужизни в сыворотке крови (таким образом, используют мышинные последовательности и изоформы IgG3 или IgG4).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент модифицируют фрагментом, который улучшает его стабилизацию и/или удержание в кровотоке, например, в крови, сыворотке крови или других тканях, например, по меньшей мере в 1,5, 2, 5, 10 или 50 раз. Например, антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть связаны (например, конъюгированы) с полимером, например, по сути неантигенным полимером, таким как полиалкиленоксид или полиэтиленоксид. Подходящие полимеры будут существенно различаться по массе. Можно применять полимеры, имеющие средний молекулярный вес начиная от около 200 до 35000 дальтон (или от около 1000 до около 15000, и от 2000 до около 12500). Например, антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть конъюгированы с водорастворимым полимером, например, гидрофильным поливиниловым полимером, например, поливиниловым спиртом или поливинилпирролидоном. Примеры таких полимеров включают гомополимеры полиалкиленоксида, такие как полиэтиленгликоль (PEG) или полипропиленгликоли, полиоксиэтиленированные полиолы, их сополимеры и их блок-сополимеры, при условии, что водорастворимость блок-сополимеров сохраняется. Дополнительные пригодные полимеры включают полиоксиалкилены, такие как полиоксиэтилен, полиоксипропилен и блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; полиметакрилаты; карбомеры; и разветвленные или неразветвленные полисахариды. Вышеописанные конъюгированные антитела могут быть получены путем осуществления химических модификаций антител или их низкомолекулярных форм, описанных в данном документе. Способы модификации антител хорошо известны в данной области техники (например, US 5057313 и US 5156840).

Способы получения антител

Антитела могут быть получены в бактериальных или эукариотических клетках. Некоторые антитела, например, Fab, могут быть получены в бактериальных клетках, например, клетках *E. coli*. Антитела также могут быть получены в эукариотических клетках, таких как трансформированные клеточные линии (например, CHO, 293E, COS). Кроме того, антитела (например, scFv) могут быть экспрессированы в дрожжевой клетке, такой как *Pichia* (см., например, Powers et al., *J Immunol Methods*. 251:123-35 (2001)), *Hansenula* или *Saccharomyces*. Для получения представляющего интерес антитела конструируют полинуклеотид, кодирующий антитело, вводят в вектор экспрессии и затем экспрессируют в подходящих клетках-хозяевах. Для получения рекомбинантного вектора

экспрессии, трансфекции клеток-хозяев, отбора трансформантов, культивирования клеток-хозяев и выделения антитела используются стандартные методы молекулярной биологии.

Если антитело должно экспрессироваться в бактериальных клетках (например, *E. coli*), вектор экспрессии должен иметь характеристики, позволяющие амплифицировать вектор в бактериальных клетках. Кроме того, когда *E. coli*, такая как JM109, DH5h, HB101 или XL1-Blue, используется в качестве хозяина, вектор должен иметь промотор, например, промотор *lacZ* (Ward et al., 341:544-546 (1989), промотор *araB* (Better et al., *Science*, 240:1041-1043 (1988)), или промотор T7, который может обеспечить эффективную экспрессию в *E. coli*. Примеры таких векторов включают, например, векторы серии M13, векторы серии pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), «систему QIAexpress» (QIAGEN), pEGFP и pET (при использовании этого вектора экспрессии, хозяин предпочтительно представляет собой BL21, экспрессирующий РНК-полимеразу T7). Вектор экспрессии может содержать сигнальную последовательность для секреции антитела. Для продуцирования в периплазму *E. coli* сигнальная последовательность *pelB* (Lei et al., *J. Bacteriol.*, 169:4379 (1987)) может быть использована в качестве сигнальной последовательности для секреции антител. Для экспрессии бактерий, способы с использованием хлорида кальция или способы электропорации могут быть использованы для введения вектора экспрессии в бактериальную клетку. Если антитело должно экспрессироваться в клетках животных, таких как клетки CHO, COS и NIH3T3, экспрессионный вектор включает промотор, необходимый для экспрессии в этих клетках, например, промотор SV40 (Mulligan et al., *Nature*, 277:108 (1979)), промотор MMLV-LTR, промотор EF1 α (Mizushima et al., *Nucleic Acids Res.*, 18:5322 (1990)), или промотор CMV. В дополнение к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей иммуноглобулин или его домен, рекомбинантные векторы экспрессии могут нести дополнительные последовательности, такие как последовательности, которые регулируют репликацию вектора в клетках-хозяевах (например, точки начала репликации), и селективируемые маркерные гены. Ген селективируемого маркера облегчает отбор клеток-хозяев, в которые был введен вектор (см., например, патенты США №№ 4399216, 4634665 и 5179017). Например, селективируемый маркерный ген обычно придает устойчивость по отношению к лекарственным средствам, таким как G418, гигромицин или метотрексат, клетке-хозяину, в которую был введен вектор. Примеры векторов с селективируемыми маркерами включают pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV и pOP13.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитела вырабатываются в клетках млекопитающих. Предлагаемые в качестве примера клетки-хозяева млекопитающих для экспрессирования антитела включают клетки яичника китайского хомячка (клетки CHO) (в том числе клетки dhfr- CHO, описанные в Urlaub and Chasin (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220, применяемые с селективируемым маркером DHFR, например, как описано в Kaufman and Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-

621), эмбриональные клетки 293 почки человека (например, 293, 293E, 293T), клетки COS, клетки NIH3T3, лимфоцитарные клеточные линии, например клетки миеломы NS0 и клетки SP2, и клетку от трансгенного животного, например трансгенного млекопитающего. Например, клетка является эпителиальной клеткой молочной железы.

В иллюстративной системе для экспрессии антител рекомбинантный вектор экспрессии, кодирующий как тяжелую цепь антитела, так и легкую цепь антитела к CD19 (например, тафаситамаб), вводят в клетки dhfr- CHO посредством трансфекции, опосредованной фосфатом кальция. В пределах рекомбинантного вектора экспрессии каждый из генов тяжелой и легкой цепи антитела функционально связан с регуляторными элементами энхансера/промотора (например, полученными из SV40, CMV, аденовируса и подобного, такими как регуляторный элемент энхансера CMV/промотора AdMLP или регуляторный элемент энхансера SV40/промотора AdMLP) для управления высокими уровнями транскрипции генов. Рекомбинантный вектор экспрессии также несет ген DHFR, который делает возможным селекцию клеток CHO, которые были трансфицированы вектором с использованием селекции/амплификации с помощью метотрексата. Отобранные трансформированные клетки-хозяева культивируют, чтобы сделать возможной экспрессию тяжелой и легкой цепей антитела, и выделяют антитело из культуральной среды. Антитела также могут продуцироваться трансгенным животным. Например, патент США № 5849992 описывает способ экспрессирования антитела в молочной железе трансгенного млекопитающего. Конструируют трансген, который содержит специфический по отношению к молоку промотор и нуклеиновые кислоты, кодирующие представляющее интерес антитело и сигнальную последовательность для секреции. Молоко, вырабатываемое самками таких трансгенных млекопитающих, содержит в себе представляющее интерес секретлируемое антитело. Антитело может быть очищено от молока или использовано непосредственно для некоторых применений. Также предлагаются животные, содержащие одну или более нуклеиновых кислот, описанных в настоящем документе.

Антитела по настоящему изобретению могут быть выделены изнутри или снаружи (например, в среде) клетки-хозяина и очищены в виде по сути чистых и гомогенных антител. Для выделения и очистки антител могут быть использованы способы выделения и очистки, обычно применяемые для очистки антител, и не ограниченные каким-либо конкретным способом. Антитела могут быть выделены и очищены с помощью соответствующего выбора и комбинирования, например, колоночной хроматографии, фильтрации, ультрафильтрации, высаливания, осаждения растворителями, экстракции растворителями, дистилляции, иммунопреципитации, электрофореза в SDS-полиакриламидном геле, изоэлектрического фокусирования, диализа и перекристаллизации. Хроматография включает, например, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию, гидрофобную хроматографию, гель-фильтрацию, обращенно-фазовую хроматографию и адсорбционную хроматографию (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak

et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Хроматография может быть проведена с использованием жидкофазной хроматографии, такой как ВЭЖХ и FPLC. Колонки, используемые для аффинной хроматографии, включают колонку с белком А и колонку с белком G. Примеры колонок с использованием колонки с белком А включают Hyper D, POROS и Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences). Настоящее изобретение также включает антитела, которые являются высокоочищенными с использованием указанных способов очистки.

Фармацевтические композиции антител и введение

Антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, могут быть составлены в виде фармацевтической композиции для введения субъекту, например, для лечения нарушения, описанного в данном документе. Как правило, фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие всасывание средства и тому подобное, которые являются физиологически совместимыми. Композиция может содержать фармацевтически приемлемую соль, например, соль присоединения кислоты или соль присоединения основания (см., например, Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Фармацевтическая композиция является хорошо известной в данной области техники и дополнительно описана, например, в Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN:

0683305727); и Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3rd ed. (2000) (ISBN: 091733096X).

Антитело к CD19 или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить субъекту, например, субъекту, нуждающемуся в этом, например, субъекту-человеку, различными способами.

Для многих вариантов применения путь введения является одним из следующих: внутривенная инъекция или инфузия (IV), подкожная инъекция (SC), внутривнутрибрюшинная (IP) или внутримышечная инъекция. Также может быть возможно применение внутрисуставной доставки. Также могут быть использованы другие способы парентерального введения. В некоторых случаях введение может быть пероральным. Путь и/или способ введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента также могут быть адаптированы для конкретного случая, например, путем мониторинга субъекта, например, с использованием томографической визуализации, например, для визуализации опухоли.

Фармацевтическая композиция может включать «терапевтически эффективное количество» антитела к CD19 или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в

данном документе. Такие эффективные количества могут быть определены на основе эффекта вводимого средства или комбинаторного эффекта средств, если используется более одного средства, в пределах доз и схем введения дозы, описанных в данном документе. Терапевтически эффективное количество средства также может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и вес индивидуума, а также способность соединения вызывать требуемый ответ у индивидуума, например, нормализацию по меньшей мере одного параметра нарушения или нормализацию по меньшей мере одного симптома нарушения. Терапевтически эффективное количество также представляет собой количество, при котором любые токсические или вредные эффекты композиции перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, представляет собой человеческое, гуманизованное или химерное антитело. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, имеет изотип IgG. В другом варианте осуществления антитело, заменяющее тафаситамаб, является химерным IgG1, IgG2 или IgG1/IgG2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения изотип антитела к CD19, заменяющего тафаситамаб, сконструирован для усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В другом варианте осуществления константная область тяжелой цепи антитела к CD19, заменяющего тафаситамаб, содержит аминокислоты 239D и 332E, где нумерация Fc соответствует EU-индексу, как в Kabat. В другом варианте осуществления антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, представляет собой IgG1, IgG2 или IgG1/IgG2, и химерная константная область тяжелой цепи антитела к CD19 содержит аминокислоты 239D и 332E, где нумерация Fc соответствует EU-индексу, как в Kabat.

Таблица А. Тафаситамаб (MOR208)

	SEQ ID NO:	Аминокислоты
HCDR1	SEQ ID NO: 1	SYVMH
HCDR2	SEQ ID NO: 2	NPYNDG
HCDR3	SEQ ID NO: 3	GTYYYGTRVFDY
LCDR1	SEQ ID NO: 4	RSSKSLQNVNGNTYLY
LCDR2	SEQ ID NO: 5	RMSNLNS
LCDR3	SEQ ID NO: 6	MQHLEYPIT
VH	SEQ ID NO: 7	EVQLVESGGGLVKGPGGSLKLSAASGYTFTSYVMH WVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRVTI SSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTR VFDYWGQGTLLVTVSS

VL	SEQ ID NO: 8	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGS GTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKL EIK
Константный домен тяжелой цепи	SEQ ID NO: 9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVTVHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP EEKTISKTKGQPREEQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
Константный домен легкой цепи	SEQ ID NO: 10	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA KVVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
Полная тяжелая цепь	SEQ ID NO: 11	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMH WVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKQGRVTI SSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTR VFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVTVHQQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREEQVYTL PSSREEMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Полная легкая цепь	SEQ ID NO: 12	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGS GTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
-----------------------	---------------	---

Примеры

Исследование: открытое многоцентровое исследование фазы 1b/2 для оценки безопасности и фармакокинетики модифицированной схемы введения дозы тафаситамаба IV в комбинации с леналидомидом (LEN) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (R/R DLBCL) (MINDway).

Для оценки схемы введения тафаситамаба с приблизительно на 50% меньшим количеством i.v. инфузий, чем одобренная в настоящее время схема введения дозы, определяли следующие модификации одобренной в настоящее время схемы введения дозы:

- Планируется сократить частоту введения с одного раза в неделю (QW) до одного раза каждые две недели (Q2W), начиная с цикла 1 дня 15 (C1D15) и далее, и с Q2W до одного раза каждые 4 недели (Q4W) и далее, начиная с C4D1
- Введение тафаситамаба в предыдущей дозе 12 мг/кг планируется поддерживать в течение первых трех инфузий (т.е. в дни 1, 4 и 8); уровень дозы тафаситамаба будет повышен с C1D15 и далее

Поэтапное повышение дозы осуществляют в качестве меры минимизации риска для ограничения потенциальных АЕ, возникающих вскоре после начала лечения (например, IRRS или синдром лизиса опухоли [TLS]). Принимая во внимание эту новую схему введения дозы (см. **таблицу 2**), модель POP-ПК тафаситамаба использовали для определения новых уровней доз, приводящих к аналогичным минимальным уровням тафаситамаба, наблюдаемым в базовом клиническом исследовании L-MIND, с целью поддержания ранее установленной взаимосвязи экспозиция/эффективность. Дозы 24 мг/кг и 30 мг/кг, вводимые в соответствии со схемой введения дозы, изложенной в **таблице 2**, определяли как потенциальные новые уровни доз, протестированные в текущем исследовании.

Диаграммы рассеяния, сравнивающие прогнозируемые значения минимальной концентрации (C_{trough}) и максимальной концентрации (C_{max}) в конце цикла 3, а также прогнозируемую площадь под кривой (AUC) после одного и двух циклов лечения (AUC28 и AUC56) между графиками введения дозы L-MIND, 12/24 мг/кг и 12/30 мг/кг, показаны на **фиг. 1 и 2**. Модельные прогнозы показывают, что для достижения уровней C_{trough} , как ранее наблюдалось в L-MIND, требуются дозы тафаситамаба 30 мг/кг. В отличие от этого,

прогнозируется, что уровни C_{trough} для схемы введения дозы 12/24 мг/кг будут ниже минимальных уровней L-MIND (снижение средних геометрических концентраций по сравнению с L-MIND: 2,9% для 12/30 мг/кг по сравнению с 21,8% для 12/24 мг/кг).

На **фиг. 3** показано сравнение между медианными прогнозируемыми моделью концентрациями тафаситамаба с течением времени между L-MIND и целевой схемой введения дозы 12/30 мг/кг и подтверждает, что аналогичные уровни C_{trough} тафаситамаба достигаются при двух разных схемах введения дозы. Дополнительную информацию о моделировании можно найти в отчете MorphoSys MOR208L050.

Кроме того, моделирование использовали для сравнения ожидаемой экспозиции запланированного исследования MOR208C115 с предыдущими доклиническими исследованиями безопасности и клиническими исследованиями:

- У яванских макаков, получавших дозы QW 100 мг/кг (т.е. при NOAEL), ожидается, что AUC_{0-144h} и C_{max} тафаситамаба в равновесном состоянии будут в примерно 6-7 раз выше по сравнению с пациентами с R/R DLBCL, получавшими дозу в соответствии со схемой 12/24 мг/кг, и в примерно 5 раз выше по сравнению с пациентами, получавшими дозу в соответствии со схемой 12/30 мг/кг

- По сравнению с клиническим исследованием L-MIND, ожидается, что концентрации C_{max} будут в 1,4 и 1,7 раза выше для дозы 12/24 мг/кг и 12/30 мг/кг соответственно; по сравнению с B-MIND ожидается, что концентрации C_{max} будут в 1,2 и 1,4 раза выше для дозы 12/24 мг/кг и 12/30 мг/кг соответственно

В заключение, схема введения дозы 12/30 мг/кг представляет собой целевой режим введения дозы, основанный на ожидаемых аналогичных уровнях C_{trough} , как в L-MIND. Однако, чтобы обеспечить поэтапную оценку безопасности повышения уровней C_{max} тафаситамаба, включение пациентов начнется в когорту 1 в соответствии со схемой введения дозы 12/24 мг/кг. В случае, если данные по безопасности подтверждают дополнительное повышение дозы, целевая схема введения дозы 12/30 мг/кг будет исследована в когорте 2.

Оценка пользы/риска

Оценка риска тафаситамаба и LEN основана на данных доклинических исследований, а также на клиническом опыте завершенных и текущих клинических исследований. Монотерапия тафаситамабом хорошо переносилась при R/R B-клеточных лимфомах (BCL) (Jurczak et al., 2018). Аналогичным образом, тафаситамаб в комбинации с LEN продемонстрировал контролируемый профиль безопасности в исследовании L-MIND в R/R DLBCL (Salles et al., 2020) и получил одобрение FDA в США 31 июля 2020 г.

В июне 2021 г. Комитет Европейского агентства по лекарственным средствам для медицинского применения (CHMP) опубликовал положительное заключение, рекомендуемое условную регистрацию тафаситамаба в комбинации с леналидомидом с последующей монотерапией тафаситамабом для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной B-крупноклеточной лимфомой (DLBCL), которые не соответствуют критериям аутологичной трансплантации стволовых

клеток (ASCT).

Более подробная информация об известных и ожидаемых преимуществах и рисках и обоснованно ожидаемых АЕ тафаситамаба доступна в текущей версии ИВ.

Оценка риска

Тафаситамаб одобрен для применения в дозе 12 мг/кг. При исследуемых схемах введения дозы, как показано в **таблице 2** (комбинация 12/24 мг/кг или 12/30 мг/кг), ожидаются более высокие уровни C_{max} тафаситамаба, чем ранее наблюдаемые в L-MIND. Основываясь на текущих доклинических и клинических данных по безопасности, корреляции между возникновением АЕ и экспозицией (включая C_{max}) не наблюдалось. Тем не менее, ожидаемый диапазон значений C_{max} исследуемых схем введения дозы

выше, чем предыдущие клинические данные и не охватывается ими. Чтобы снизить риск потенциальных АЕ, возникающих вскоре после начала лечения, таких как IRR и TLS, все пациенты будут поддерживать дозу 12 мг/кг при начальных трех введениях тафаситамаба в C1D1, C1D4 и C1D8 до повышения дозы до 24 мг/кг или 30 мг/кг. Кроме того, продолжительность инфузии для более высоких доз тафаситамаба будет удвоена, чтобы сохранить такую же скорость инфузии тафаситамаба (в мг/ч), как и в L-MIND. Внутренний DSMC будет отслеживать явления, связанные с безопасностью, во время проведения исследования и принимать решение об изменении дозы на основе новых данных по безопасности, фармакокинетике и фармакодинамике. Основываясь на клиническом опыте применения тафаситамаба в комбинации с LEN из L-MIND, наиболее распространенными побочными эффектами ($\geq 20\%$) тафаситамаба в комбинации с LEN были нейтропения, утомляемость, анемия, диарея, тромбоцитопения, кашель, пирексия, периферический отек, инфекция дыхательных путей и снижение аппетита. Серьезные нежелательные явления (SAE) были зарегистрированы у $\geq 6\%$ пациентов, включая инфекции, включая пневмонию и фебрильную нейтропению.

При первом завершении сбора данных 10 октября 2022 г. два пациента, которым вводили дозу 24 мг/кг при удвоенной продолжительности инфузии (четыре часа), хорошо переносили инфузии и не показали явных IRR. Одному пациенту вводили дозу 24 мг/кг в течение 2 часов инфузии и он также переносил инфузию без каких-либо очевидных IRR.

Модифицированная схема введения дозы (т.е. снижение общей частоты визитов в клинику наполовину) приводит к снижению нагрузки на пациентов и поддерживает долгосрочное соблюдение схемы лечения. Кроме того, учитывая тяжесть заболевания, сокращение визитов в больницу может привести к меньшему воздействию больничных инфекций в уже восприимчивой популяции пациентов.

Комбинация тафаситамаба с LEN обеспечивает клиническую пользу для пациентов с R/R DLBCL, как продемонстрировано в исследовании L-MIND. На основании данных о клинической эффективности на момент завершения сбора данных 30 октября 2020 г., у пациентов, у которых диагноз DLBCL был подтвержден центральным патологоанатомическим анализом, комбинируя тафаситамаб с LEN, ORR составила 53,5% (95% CI: 41,3; 65,5) с частотой CR 35,2% (95% CI: 24,2; 47,5) и медиана DoR 43,9 месяца

(95% CI: 15,0; без ответа [NR]). По сравнению с монотерапией тафаситамабом и LEN, ORR > 50% считается высоко клинически значимой в резистентных к рецидивам условиях DLBCL, не подходящих для высокодозной химиотерапии и ASCT. Кроме того, данные по безопасности из исследования L-MIND показывают, что добавление тафаситамаба к LEN добавляет мало дополнительной токсичности, основываясь на охарактеризованном профиле безопасности LEN, вводимого в качестве монотерапии.

Ожидается, что новая схема введения дозы снизит нагрузку на пациента, достигнув тех же минимальных уровней, что и в L-MIND. Кроме того, ожидаются те же показатели клинической эффективности. В связи с ожидаемым широким перекрытием значений C_{max} (L-MIND по сравнению с прогнозами 12/24 мг/кг и 12/30 мг/кг) новых типов явлений, связанных с безопасностью, не ожидается.

Цели, конечные точки и оценки

В исследовании будут оценивать следующие цели и конечные точки, см. таблицу 1.

Таблица 1. Цели и соответствующие конечные точки

Цели	Конечные точки
Первичные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить безопасность и переносимость тафаситамаба, вводимого один раз каждые 2 недели (Q2W)/один раз каждые 4 недели (Q4W) в комбинации с леналидомидом у пациентов с R/R DLBCL Определить рекомендуемую дозу для введения тафаситамаба Q2W/Q4W в комбинации с леналидомидом у пациентов с R/R DLBCL 	Частота и тяжесть ТЕАЕ
Вторичные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить фармакокинетический профиль тафаситамаба после введения дозы Q2W/Q4W в комбинации с леналидомидом 	<ul style="list-style-type: none"> Концентрации тафаситамаба в сыворотке крови после 3 (C_{trough} и C_{max}) и 12 (C_{trough}) циклов лечения
<ul style="list-style-type: none"> Оценить противоопухолевую активность тафаситамаба после введения дозы Q2W/Q4W в комбинации с леналидомидом 	<ul style="list-style-type: none"> Лучшая частота объективного ответа (ORR) по оценке исследователя до цикла лечения 12 на основе Cheson <i>et al.</i> (2007) Продолжительность ответа (DoR) по оценке исследователя на основе Cheson <i>et al.</i> (2007) Оценка выживаемости без прогрессирования

	заболевания по оценке исследователя на основе Cheson <i>et al.</i> (2007)
• Оценить частоту возникновения лекарственных антител к тафаситамабу	• Количество и процент пациентов, у которых вырабатываются антитела к тафаситамабу до 12 цикла лечения

Сокращения. C_{max} =максимальная концентрация; C_{trough} =минимальная концентрация; DLBCL=диффузная В-крупноклеточная лимфома; НК=естественный киллер; Q2W=один раз каждые 2 недели; Q4W=один раз каждые 4 недели; R/R=рецидивирующие/рефрактерные; TEAE= нежелательные явления, возникшие после начала лечения. Каждый цикл лечения составляет 28 дней.

Оценки

Основной клинический вопрос, представляющий интерес, представляет собой: учитывая предлагаемую альтернативную схему лечения тафаситамабом в более высоких дозах, чем исследовалось ранее, какова наблюдаемая частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших после начала лечения (TEAE), у пациентов с R/R DLBCL, которые получают по меньшей мере одну дозу 24 или 30 мг/кг? Это позволило бы оценить безопасность и переносимость альтернативной схемы введения дозы средства лечения. Первичная оценка и ее атрибуты описаны в разделе 4. Возможные интеркуррентные события и стратегии их фиксации описаны в разделе 4.

Дизайн исследования

MOR208C115 (MINDway) представляет собой открытое многоцентровое исследование тафаситамаба фазы 1b/2 в комбинации с леналидомидом (LEN) для оценки модифицированной схемы введения дозы тафаситамаба у взрослых пациентов с R/R DLBCL. В целом, в исследование будет включен приблизительно 51 пациент. Пациенты будут получать LEN в комбинации с тафаситамабом в 28-дневных циклах. Модифицированная схема введения дозы тафаситамаба будет исследоваться поэтапно с двумя последовательными когортами с последующим расширением когорты до рекомендуемого уровня дозы. Тафаситамаб будут вводить в виде внутривенной инфузии в соответствии со следующей схемой введения дозы (таблица 2).

Таблица 2. Схема и частота введения дозы

Когорта	Тафаситамаб ¹	LEN (до 12 циклов)
1	Цикл 1: 12 мг/кг в дни 1, 4 и 8 цикла 1: 24 мг/кг в день 15 Циклы 2 и 3: 24 мг/кг в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла Цикл 4 и далее: 24 мг/кг в день 1 каждого 28-дневного цикла	Цикл 1-12: 25 мг в дни 1-21 каждого цикла
2	Цикл 1: 12 мг/кг в дни 1, 4 и 8 цикла 1: 30 мг/кг	

	<p>в день 15</p> <p>Циклы 2 и 3: 30 мг/кг в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла</p> <p>Цикл 4 и далее: 30 мг/кг в день 1 каждого 28-дневного цикла</p>	
Расширение	В расширенной когорте тафаситамаб будут вводить в соответствии с выбранной схемой введения дозы (24 мг/кг или 30 мг/кг) для дополнительной оценки	

1Каждый цикл лечения составляет 28 дней.

LEN (25 мг) будут вводить в течение максимум 12 циклов или до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отмены, смерти или утраты связи для последующего наблюдения, в зависимости от того, что наступит раньше. После 12 цикла или отмены LEN пациенты будут продолжать монотерапию тафаситамабом в назначенной схеме введения дозы до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отмены, смерти или утраты связи для последующего наблюдения, в зависимости от того, что наступит раньше. В данном исследовании не будут проводить последующее наблюдение за общей выживаемостью после окончания лечения (EOT).

Комитет по мониторингу данных и безопасности (DSMC), состоящий из представителей спонсора и исследователей, будет постоянно контролировать исследование и может рекомендовать прекратить включение в исследование в любое время на основании новых данных по безопасности. Кроме того, предварительно определенные совещания DSMC будут проводить, когда по меньшей мере 6 пациентов завершат 5-недельный (35-дневный) период наблюдения для оценки безопасностью в когорте 1 и когорте 2 соответственно.

Подробная информация о конкретных обязанностях, составе, форматах встреч и частоте проведения DSMC изложена в Уставе DSMC.

Популяция для исследования

В исследование будет включен приблизительно 51 пациент с гистологически подтвержденным диагнозом R/R DLBCL (как указано в критерии включения 3) на основе местного патологоанатомического отчета.

Все пациенты должны соответствовать перечисленным ниже критериям приемлемости для включения в исследование. Проспективные утверждения отклонений от критериев приемлемости, также известных как отказы от протокола или исключения, не допускаются.

Критерии включения

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если применяются все следующие критерии:

1. Способны предоставить подписанное информированное согласие: нормативные, этические аспекты и аспекты надзора за испытаниями, которые включают соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ICF) и в настоящем протоколе.

2. На момент подписания информированного согласия пациенту должно быть 18-80 лет (18-70 лет для Чехии).

3. Один из следующих гистологически подтвержденных диагнозов:

DLBCL, иным образом на определенная (NOS)

T-клеточная/богатая гистиоцитами крупноклеточная В-клеточная лимфома (THRLBCL)

Положительная в отношении вируса Эпштейна-Барра (EBV) DLBCL у пожилых людей (EBV-положительная DLBCL)

Фолликулярная лимфома степени 3b

Составная лимфома с компонентом DLBCL с последующим рецидивом DLBCL, согласно пересмотренной классификации Европейско-американской классификации лимфом Всемирной организации здравоохранения (REAL/WHO).

Кроме того, пациенты с признаками гистологической трансформации в DLBCL из более раннего диагноза лимфомы низкой степени злокачественности (т.е. вялотекущей патологии, такой как фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз) в DLBCL с последующим рецидивом DLBCL также являются соответствующими критериям включения в исследование.

4. Опухолевая ткань для ретроспективного центрального патологоанатомического анализа должна быть предоставлена в качестве дополнения к участию в этом исследовании. Если архивная парафинированная опухолевая ткань, приобретенная за ≤ 3 года до скрининга, недоступна, следует получить свежий образец опухолевой ткани от пациента.

5. Пациенты должны иметь:

a. Рецидивирующее и/или рефрактерное заболевание, как определено в приложении 3: приложение касательно специфических для исследования определений

b. По меньшей мере одно поражение с возможностью двухмерного измерения. У поражения на исходном уровне наибольший поперечный диаметр должен составлять $\geq 1,5$ см, а наибольший перпендикулярный диаметр - $\geq 1,0$ см. Поражение должно быть положительным при сканировании с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) (для определения см. Juweid *et al.*, 2007)

c. Полученная по меньшей мере одна, но не более трех предыдущих системных схем лечения DLBCL и одна линия терапии должны включать таргетную терапию, направленную на кластер дифференцировки-20 (CD20) (например, ритуксимаб [RTX])

d. Общий статус согласно Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) от 0 до 2.

6. Пациенты, которые не соответствуют критериям включения в исследование, или

пациенты, не желающие проходить интенсивную терапию спасения, включая аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ASCT). Причина несоответствия пациента критериям включения в исследование должна соответствовать одному из критериев, описанных ниже и задокументированных в исходных данных пациента:

a. Несоответствующий функциональный статус (функциональный статус по Карновскому $\leq 80\%$; см. шкалу функционального статуса по Карновскому)

b. Заболевание не отвечает на химиотерапию спасения. Ответная реакция определяется как опухоль, демонстрирующая либо полный ответ (CR), либо частичный ответ (PR) на химиотерапию спасения

c. Неадекватная функция основных органов (любая из нижеперечисленных):

i. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность

ii. Жизненная емкость, вызванная функцией легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV-1) и скорректированная способность легкого к диффузии монооксида углерода (DLCO) $\leq 60\%$

iii. Функция печени - общий билирубин и трансаминазы сыворотки крови > 2 x верхняя граница нормы (ULN)

d. История или доказательства значительного сопутствующего медицинского или психиатрического заболевания, которое может значительно поставить под угрозу клиническую помощь пациенту и шансы на выживание

e. Неспособность собрать адекватный трансплантат стволовых клеток (например, $< 1-2 \times 10^6$ CD34+ клеток без опухолевой контаминации/кг массы тела реципиента)

7. Пациенты должны соответствовать следующим лабораторным критериям при скрининге:

a. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (если только оно не является вторичным по отношению к поражению костного мозга при DLBCL, как продемонстрировано недавней аспирацией костного мозга и биопсией костного мозга)

b. Количество тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ (если только оно не является вторичным по отношению к поражению костного мозга при DLBCL, как продемонстрировано недавней аспирацией костного мозга и биопсией костного мозга)

c. Общий билирубин сыворотки крови $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, если только он не является вторичным по отношению к синдрому Жильбера или документально подтвержденному поражению печени лимфомой. Пациенты с синдромом Жильбера или документально подтвержденным поражением печени лимфомой могут быть включены, если их общий билирубин $\leq 5 \times \text{ULN}$ (см. критерий исключения 6g)

d. Аланинтрансаминаза (ALT), аспартаттрансаминаза (AST) и щелочная фосфатаза (ALP) $\leq 3 \times \text{ULN}$ или $< 5 \times \text{ULN}$ в случаях документально подтвержденного поражения печени

e. CL креатинина сыворотки крови должен составлять ≥ 50 мл/мин., измеренный или рассчитанный с использованием стандартной формулы Кокрофта-Голта

Критерии исключения

Пациенты исключаются из исследования, если применяется любой из следующих критериев:

1. Общие положения:

a. Пациенты, которые законно помещены в специализированные учреждения, или пациенты, находящиеся под судебной защитой

b. Одновременное включение в другое интервенционное клиническое исследование

2. Пациенты, у которых имеется:

a. Любой другой гистологический тип лимфомы, включая первичную медиастинальную (тимусную) В-крупноклеточную лимфому (PMBL) или лимфому Беркитта

b. Первичная рефрактерная DLBCL (см. приложение 3: Определения, специфичные для исследования для определения)

c. Известная генетика «двойного/тройного поражения» (В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности), характеризующаяся одновременным обнаружением *MYC* с транслокацией(ями) *BCL2* и/или *BCL6*, определяемой(ыми) флуоресцентной гибридизацией *in situ*. Тестирование *MYC*, *BCL2*, *BCL6* перед включением в исследование не требуется

3. Пациенты, у которых в течение 14 дней до дня 1 введения дозы:

a. Не прекращали таргетную терапию, направленную на CD20, химиотерапию, лучевую терапию, исследуемую противоопухолевую терапию или другую лимфома-специфическую терапию

b. Подверглись серьезному хирургическому вмешательству (в течение 4 недель) или получили значительное травматическое повреждение

c. Получали живые вакцины (см. приложение 7: Covid-19: Профилактика инфекций и вакцины)

d. Необходима парентеральная антимикробная терапия при активных, интеркуррентных инфекциях

4. Пациенты, которые:

a. По мнению исследователя, недостаточно восстановились от неблагоприятных токсических эффектов предшествующей терапии

b. Ранее получали лечение таргетной терапией, направленной на CD19, или IMiD® (например, талидомидом, LEN)

c. Имеют в анамнезе гиперчувствительность к соединениям, аналогичным по биологическому или химическому составу тафаситамабу, IMiD® и/или вспомогательным веществам, содержащимся в составах исследуемого средства лечения

d. Перенесли ASCT в течение ≤ 3 месяцев до подписания ICF.

Пациенты, которые имеют более отдаленный анамнез ASCT, должны продемонстрировать полное гематологическое выздоровление до включения в исследование

e. Ранее подвергались аллогенной трансплантации стволовых клеток

f. Имеют в анамнезе тромбоз/эмболию глубоких вен, угрожающую тромбоэмболию или известную тромбофилию или, по мнению исследователя, подвержены высокому риску тромбоэмболического явления и не желают/не могут принимать профилактику венозной тромбоэмболии (VTE) в течение всего периода лечения

g. Одновременно применяют другие противоопухолевые или экспериментальные средства лечения

5. История других злокачественных новообразований, которые могут повлиять на соблюдение протокола или интерпретацию результатов. Исключения:

a. Пациенты с любым злокачественным новообразованием, надлежащим образом пролеченным с лечебной целью, и злокачественное новообразование находилось в стадии ремиссии без лечения в течение > 2 лет до включения в исследование, являются соответствующими критериям включения в исследование

b. Пациенты с низкодифференцированным раком предстательной железы на ранней стадии (оценка по шкале Глисона 6 или ниже, стадия 1 или 2) без необходимости терапии в любое время до начала исследования соответствуют критериям включения в исследование

6. Пациенты, которые имеют:

a. Положительный результат серологического исследования на гепатит В и/или С (см. 12.8 приложение 8: Серологический результат в отношении вируса гепатита для получения подробной информации)

b. Известная серопозитивность или наличие в анамнезе активной вирусной инфекции вирусом иммунодефицита человека (HIV)

c. Вовлечение лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) - текущая или прошлая история болезни

d. История или доказательства клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, заболевания ЦНС и/или другого системного заболевания, которое, по мнению исследователя, исключает участие в исследовании или ставит под угрозу способность пациента дать информированное согласие

e. История или свидетельства редких наследственных проблем непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы

f. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (проблема с всасыванием), включая неспособность принимать пероральные лекарственные препараты

g. Анамнез или признаки тяжелой печеночной недостаточности (общий билирубин в сыворотке крови > 3 мг/дл), желтухи, если она не является вторичной по отношению к синдрому Жильбера, или документально подтвержденного поражения печени лимфомой (см. критерий включения 7с)

h. Анамнез гиперчувствительности к любому из исследуемых средств лечения или его вспомогательных веществ или к лекарственным средствам аналогичного химического класса

i. Любое другое заболевание, которое, по мнению исследователя, делает пациента

непригодным для исследования

7. Положения о контрацепции:

Женщины: вследствие тератогенного потенциала LEN FCBP должны:

применимо во всех странах, кроме США:

a. Не быть беременными, что подтверждается отрицательным тестом на беременность в сыворотке крови при скрининге и тестом на беременность с мочой под наблюдением врача до начала исследуемой терапии

b. Воздерживаться от грудного вскармливания и донорства ооцитов во время исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства или в соответствии с местными рекомендациями для LEN, в зависимости от того, что дольше

c. Согласиться на продолжение тестирования на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемой терапии. Это применимо, даже если пациент применяет полное половое воздержание

d. Обязаться продолжать воздерживаться от гетеросексуального полового акта, если он соответствует ее образу жизни (который должен пересматриваться ежемесячно), или согласиться использовать и иметь возможность соблюдать использование высокоэффективной контрацепции без перерыва за по меньшей мере 4 недели до начала введения исследуемых лекарственных средств, во время приема исследуемого средства лечения и в течение 3 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, или, для LEN, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, что дольше

Применимо в США:

e. Не быть беременной, что подтверждается тестами на беременность, проведенными до начала лечения, в течение 10-14 дней и повторно в течение 24 часов после начала лечения (даже если истинное воздержание является выбранным методом контроля рождаемости)

f. Воздерживаться от грудного вскармливания и донорства ооцитов в течение исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства или в соответствии с рекомендациями США для LEN, в зависимости от того, что

g. дольше. Согласиться на продолжение тестирования на беременность в ходе исследования (каждые 3 недели у женщин с регулярным менструальным циклом и каждые две недели у женщин с нерегулярным менструальным циклом), а также после окончания исследуемой терапии (даже если истинное воздержание является выбранным методом контроля рождаемости)

h. Не забеременеть во время введения исследуемого средства лечения и в течение по меньшей мере 3 месяцев после введения последней дозы исследуемых средств лечения, используя одновременно 2 эффективных метода контрацепции, по меньшей мере один высокоэффективный метод и один дополнительный эффективный метод, каждый раз вступая в сексуальную активность с мужчиной, начиная за по меньшей мере 4 недели до

введения исследуемого средства лечения, во время введения исследуемого средства лечения, во время перерывов (перерывов во введении дозы) и в течение по меньшей мере 3 месяцев после прекращения введения исследуемого средства лечения, или для LEN, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, что дольше. Истинное воздержание от гетеросексуального полового акта также является приемлемым методом контрацепции.

Также разрешено использование экстренной контрацепции

8. Участники мужского пола должны:

Применимо во всех странах, кроме США:

а. Использовать эффективный барьерный метод контрацепции без перерыва, если пациентка сексуально активна с FCBP. Пациенты мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы во время участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого средства лечения или в соответствии с местными рекомендациями для LEN, в зависимости от того, что дольше

Применимо в США:

б. Использовать латексный или синтетический презерватив каждый раз, когда они занимаются сексом с FCBP. Истинное воздержание от гетеросексуального полового акта также является приемлемым методом контрацепции. Также разрешено использование экстренной контрацепции. Пациенты мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы во время участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства или в соответствии с руководящими принципами США для LEN, в зависимости от того, что дольше

Статистический анализ

Первичный анализ будет проведен, когда все включенные в исследование пациенты либо завершат C3D28, либо прекратят участие в исследовании до C3D28 по любой причине. Окончательный анализ будет проведен в конце исследования.

Любые отклонения от статистического анализа, изложенного в настоящем протоколе, будут описаны, а причины отклонений будут перечислены в отчете о клиническом исследовании.

Подробная информация об анализах, которые должны быть выполнены на данных этого исследования, будет представлена в отдельном SAP.

Окончание исследования

Окончание исследования определяется как дата, когда последний пациент завершил последний визит (через приблизительно 3 года после того, как последний пациент получил первое исследуемое средство лечения).

После закрытия исследования MorphoSys уведомит соответствующие регулирующие органы в соответствии с местными требованиями.

Визит завершения исследования для пациента: Визит завершения исследования для пациента определяется как визит, имеющий место, когда пациент завершил 90-дневное наблюдение для оценки безопасности после введения последней дозы тафаситамаба.

Приложение 3: Определения, относящиеся к исследованию

Для целей настоящего протокола первичное рефрактерное заболевание определяется как заболевание, прогрессирующее в ходе лечения первой линии в соответствии с критериями ответа Международной рабочей группы (Cheson et al., 2007) и/или демонстрирующее ответ менее PR на лечение первой линии или рецидив/прогрессирование заболевания в течение < 6 месяцев после завершения терапии первой линии.

Заболевание, невосприимчивое к последнему лечению, определяется как имеющее менее чем PR к самой последней назначенной системной терапии.

Рецидивирующее/прогрессирующее/рекуррентное заболевание отражает появление любых новых поражений или увеличение на $\geq 50\%$ ранее пораженных участков от нижнего порога в соответствии с критериями ответа Международной рабочей группы (Cheson et al., 2007) после самой последней системной терапии.

Окончание лечения: Окончание лечения определяется как дата, когда пациент получил последнюю дозу тафаситамаба. Визит завершения лечения будет проведен в течение 14 дней после принятия решения о прекращении лечения.

Окончание исследования: Окончание исследования определяется как дата, когда последний пациент завершил последний визит (через приблизительно 3 года после того, как последний пациент получил первое исследуемое средство лечения).

Визит завершения исследования для пациента: Визит завершения исследования для пациента определяется, когда пациент завершил 90 наблюдение для оценки безопасности после введения последней дозы тафаситамаба.

Начало исследования: Начало клинического исследования означает первый акт включения потенциального субъекта для конкретного клинического исследования, если в протоколе не указано иное.

Приложение 7: Covid-19: Профилактика инфекций и вакцины

Живые вакцины не должны вводиться пациентам в данном исследовании. Допускаются убитые, инактивированные вакцины, такие как инъекционная ежегодная вакцина против гриппа. Исследователи должны следовать институциональным рекомендациям по химиопрофилактике инфекций для пациентов, которые считаются подверженными высокому риску заражения.

По возможности рецидивирующие/рефрактерные пациенты, которые будут получать иммуносупрессивную терапию, включая схемы, содержащие тафаситамаб, должны начать вакцинацию против COVID-19 как можно скорее, по меньшей мере, первой дозой, в идеале за примерно 2 недели до начала введения исследуемого средства лечения.

Исходя из текущих соображений безопасности/пользы и при отсутствии данных или указаний об обратном, всем пациентам с лимфомой рекомендуется получать вакцину против COVID-19 (если это явно не противопоказано), признавая, что это может не обеспечить полную защиту вследствие нарушения гуморального и/или клеточного

иммунитета.

Для пациентов, которые уже находятся на схемах, содержащих тафаситамаб, преимущества и недостатки отсрочки вакцинации для восстановления иммунитета или прерывания терапии требуют тщательного рассмотрения в каждом конкретном случае. Рекомендуется вакцинировать этих пациентов, несмотря на то, что они могут быть не в состоянии генерировать полностью защитный иммунный ответ на вакцину против COVID-19.

Приложение 8: Серология вируса гепатита

Пациенты будут обследованы в соответствии с SoA в отношении серологии вирусных гепатитов В и С. Биомаркеры гепатита В включают HbsAg, общее антитело к коровому антигену вируса гепатита В (анти-НВс) и анти-НВsAb).

Пациенты с положительным тестом на анти-НВс могут быть включены только в том случае, если ДНК HBV не обнаружена. Только у этих пациентов ДНК HBV следует оценивать при различных последующих визитах, как указано в SoA.

В контексте критериев исключения серопозитивная или активная вирусная инфекция HBV означает:

Поверхностный антиген HBV положительный

Поверхностный антиген HBV отрицательный, поверхностное антитело HBV положительное и/или антитело к коровому антигену HBV положительное и обнаруживаемая вирусная ДНК. Примечание. Пациенты с отрицательным поверхностным антигеном HBV и отрицательной вирусной ДНК соответствуют критериям включения в исследование

Пациенты, которые демонстрируют классический профиль вакцинации с положительным результатом на поверхностное антитело к HBV, отрицательным результатом на антитело к коровому антигену HBV и отрицательным результатом на поверхностный антиген HBV, соответствующим критериям включения в исследование

Если во время лечения обнаруживается ДНК HBV, пациентов следует профилактически лечить и наблюдать за потенциальной реактивацией гепатита В в соответствии с местной медицинской практикой или институциональными рекомендациями по антителам к CD20, таким как RTX. Если анализ ДНК HBV положительный, то пациенты могут остаться в исследовании только в том случае, если они будут обследованы врачом, имеющим опыт лечения гепатита В, и будет начато упреждающее лечение, если это будет сочтено целесообразным, и/или в соответствии с местной практикой/рекомендациями.

Серологическое исследование на гепатит С должно проводиться только при скрининге. Биомаркеры гепатита С включают антитело к HCV. У пациентов с положительным результатом на антитела к HCV следует измерять РНК HCV.

1. Положительный тест на гепатит С определяется как положительный тест на антитела к HCV и положительный тест на РНК HCV.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело к CD19 для применения в лечении рака, причем указанное антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг.

2. Антитело к CD19 для применения по п. 1, причем антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), и область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, содержащую область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

3. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1 SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2 NPYNDG (SEQ ID NO: 2) и область HCDR3 GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, содержащую область LCDR1 RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2 RMSNLNS (SEQ ID NO: 5) и область LCDR3 MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

4. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7) и переменную область легкой цепи DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 8).

5. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную замену в положении S239 и/или I332, при этом нумерация соответствует EU-индексу по Kabat.

6. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную замену S239D и аминокислотную замену I332E, при этом нумерация соответствует EU-индексу по Kabat.

7. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 содержит константную область тяжелой цепи ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYITLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSHFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9) и константную

область легкой цепи

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 10).

8. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 содержит область тяжелой цепи

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и область

легкой цепи

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL
NSGVPRDFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

9. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 вводят внутривенно, путем внутривенной инфузии или подкожно.

10. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем указанная доза снижает частоту введения с одного раза в неделю до по меньшей мере одного раза в две недели.

11. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

12. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем рак представляет собой лимфому или лейкоз.

13. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем рак представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL) или острый лимфобластный лейкоз (ALL).

14. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (г/г DLBCL).

15. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 вводят один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в четыре недели.

16. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 вводят в диапазоне доз от 24 мг/кг до 30 мг/кг.

17. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 вводят в дозе 24 мг/кг.

18. Антитело к CD19 для применения по любому из пп. 1-16, причем антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг.

19. Антитело к CD19 для применения по любому из пп. 1-15, причем антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг.

20. Антитело к CD19 для применения по любому из пп. 1-15, причем антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг.

21. Антитело к CD19 для применения по любому из пп. 1-15, причем антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу 24 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу 24 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу 24 мг/кг.

22. Антитело к CD19 для применения по любому из пп. 1-15, причем антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу 30 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу 30 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу 30 мг/кг.

23. Антитело к CD19 для применения по любому из предыдущих пунктов, причем антитело к CD19 вводят в комбинации с леналидомидом.

24. Способ лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту-человеку антитела к CD19, причем антитело к CD19 вводят в дозе по меньшей мере 24 мг/кг.

25. Способ по п. 24, в котором антитело к CD19 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), и область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и вариабельную область легкой цепи, содержащую область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

26. Способ по п. 24, в котором антитело к CD19 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1 SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2 NPYNDG (SEQ ID NO: 2) и область HCDR3 GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и вариабельную область легкой цепи, содержащую область LCDR1 RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2 RMSNLNS (SEQ ID NO: 5) и область LCDR3

MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

27. Способ по п. 24, в котором антитело к CD19 содержит вариабельную область тяжелой цепи

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYYGTRVFDYWGGQTL
VTVSS (SEQ ID NO: 7) и вариабельную область легкой цепи
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL
NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID
NO: 8).

28. Способ по любому из пп. 24-27, в котором антитело к CD19 содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную замену в положении S239 и/или I332, при этом нумерация соответствует EU-индексу по Kabat.

29. Способ по любому из пп. 24-27, в котором антитело к CD19 содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную замену S239D и аминокислотную замену I332E, при этом нумерация соответствует EU-индексу по Kabat.

30. Способ по любому из пп. 24-29, в котором антитело к CD19 содержит константную область тяжелой цепи

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGG
PDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9) и константную
область легкой цепи

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 10).

31. Способ по п. 24, в котором антитело к CD19 содержит область тяжелой цепи
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYYGTRVFDYWGGQTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и область
легкой цепи

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL
NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

32. Способ по любому из пп. 24-31, в котором антитело к CD19 вводят внутривенно, путем внутривенной инфузии или подкожно.

33. Способ по любому из пп. 24-32, в котором указанная доза снижает частоту введения с одного раза в неделю до по меньшей мере одного раза в две недели.

34. Способ по любому из пп. 24-33, причем рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

35. Способ по любому из пп. 24-33, причем рак представляет собой лимфому или лейкоз.

36. Способ по любому из пп. 24-33, причем рак представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL) или острый лимфобластный лейкоз (ALL).

37. Способ по любому из пп. 24-33, причем рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (r/r DLBCL).

38. Способ по любому из пп. 24-37, в котором антитело к CD19 вводят один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в четыре недели.

39. Способ по любому из пп. 24-38, в котором антитело к CD19 вводят в диапазоне доз от 24 мг/кг до 30 мг/кг.

40. Способ по любому из пп. 24-38, в котором антитело к CD19 вводят в дозе 24 мг/кг.

41. Способ по любому из пп. 24-38, в котором антитело к CD19 вводят в дозе 30 мг/кг.

42. Способ по любому из пп. 24-38, в котором антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу по меньшей мере 24 мг/кг.

43. Способ по любому из пп. 24-38, в котором антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу в диапазоне от 24 мг/кг до 30 мг/кг.

44. Способ по любому из пп. 24-38, в котором антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу 24 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу 24 мг/кг; и с) день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу 24 мг/кг.

45. Способ по любому из пп. 24-38, в котором антитело к CD19 вводят 28-дневными циклами, при этом в: а) дни 1, 4 и 9 первого цикла вводят дозу 12 мг/кг, а в день 15 первого цикла вводят дозу 30 мг/кг; б) дни 1 и 15 циклов 2-3 вводят дозу 30 мг/кг; и с)

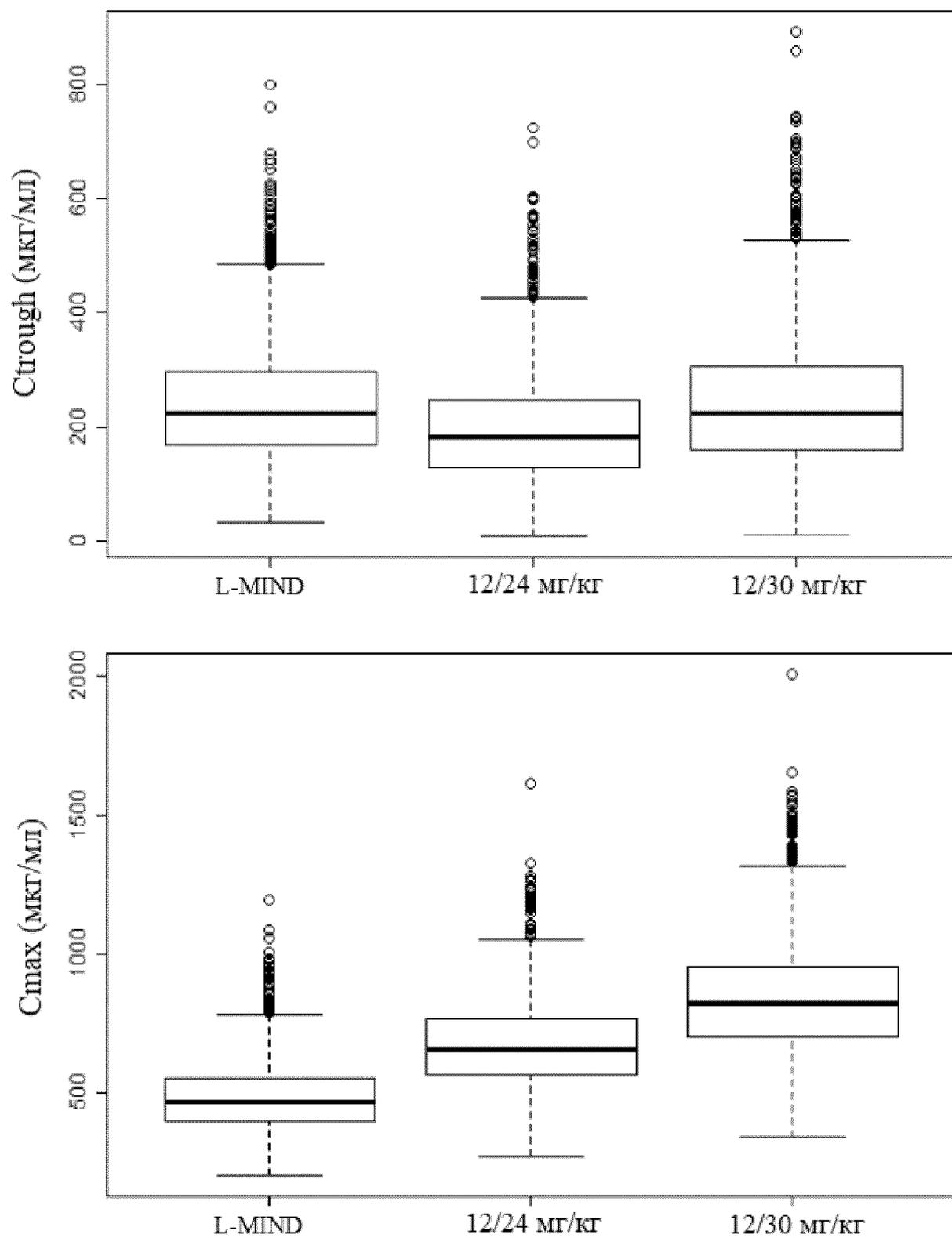
день 1 дополнительных последующих циклов вводят дозу 30 мг/кг.

46. Способ по любому из пп. 24-45, в котором антитело к CD19 вводят в комбинации с леналидомидом.

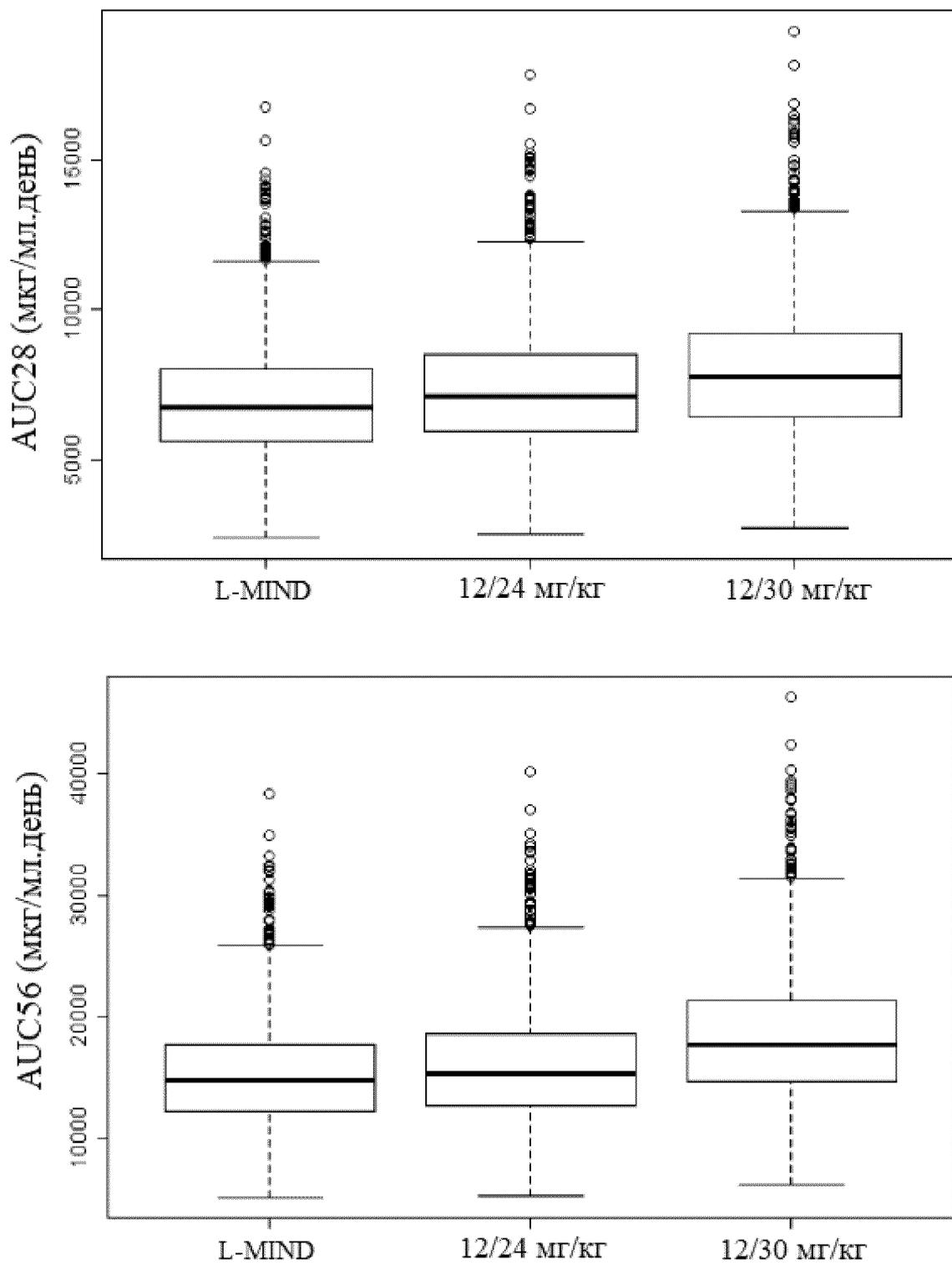
По доверенности

1/3

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

